Über den Mechanismus der Cycloaddition von Sulfen an Enamine

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Stephan
aus Ulm

1970

Über den Mechanismus der Cycloaddition von Sulfen an Enamine

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Günter Stephan
aus Ulm

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. November 1970

Dekan: Prof. Dr. Ernst Bayer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Opitz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Bayer

Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Günter Opitz

im Chemischen Institut der Universität Tübingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich an dieser Stelle für die zahlreichen Ratschläge und sein stetes Interesse an dieser Arbeit danken.

Mein Dank gilt ferner Herrn Professor Dr. J. Sauer für die Mitteilung von Vorschriften zur Darstellung von cis-Enaminen sowie der Stiftung Volkswagenwerk für die Gewährung eines Stipendiums.

Herrn Professor Dr. Eugen Müller danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

INHALTSVERZEICHNIS

Seit

1. EINLEITUNG 7

2. AUFGABE DER EIGENEN ARBEIT 11

3. ERGEBNISSE DER EIGENEN ARBEIT 11

3.1 Enamine 11

3.1.1 trans-Enamine 12

3.1.2 cis-Enamine 13

3.2 Reaktion von N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid 16

3.2.1 Umsetzungen mit trans-N-(1-Propenyl)morpholin 16

3.2.2 Umsetzungen mit cis-N-(1-Propenyl)morpholin 17

3.2.2.1 Umsetzungen in Äther 17

3.2.2.2 Umsetzungen in verschiedenen Lösungsmitteln 22

3.2.3 Versuche zum Beweis einer cis,trans-Isomerisierung von cis-Morpholino-propen 24

3.2.3.1 In Äther 24

3.2.3.2 In THF und Toluol 27

3.2.4 Ursachen der Isomerisierung 27

3.2.5 Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit 29

3.2.6 Versuche, die cis,trans-Isomerisierung zu umgehen 30

3.2.6.1 Temperatur-Erniedrigung 31

3.2.6.2 Variation der Eintropfart 31

3.2.6.3 Umsetzungen mit überschüssigem tert. Amin 33

3.2.7 Ursache für das andersartige Reaktionsverhalten von TMA 39

3.2.8 Bestimmung der Konkurrenzkonstanten 42

Seite

3.3 Versuche mit anderen Enaminen 44

3.3.1 cis-N-(1-Propenyl)piperidin 44

3.3.2 cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin 45

3.3.3 cis-N-(1-Propenyl)aziridin 47

3.4 Versuche, ein Zwitterion abzufangen 47

3.4.1 Umsetzungen in Gegenwart von Tri-n-butylamin-hydrochlorid 49

3.4.2 Umsetzungen mit substituiertem Mesylchlorid 50

3.5 Mechanismus der Cycloaddition 52

4. ZUSAMMENFASSUNG 59

5. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 62

5.1 Darstellung der trans-Enamine 62

5.1.1 trans-N-(1-Propenyl)diäthylamin 62

5.1.2 trans-N-(1-Propenyl)piperidin 62

5.1.3 trans-N-(1-Propenyl)morpholin 63

5.2 Darstellung der N-Allylamine 63

5.3 Darstellung der cis-Enamine 64

5.4 Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses bei Enaminen 66

5.5 Sulfochloride 67

5.6 Reaktionen der trans-Enamine mit prim. Sulfochloriden in Gegenwart von tert. Aminen 67

5.7 Bestimmung der Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit 72

5.8 Umsetzungen von cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid/tert. Amin 73

5.8.1 In Äther 73

5.8.2 In anderen Lösungsmitteln 74

Seite

5.8.3 Umsetzungen mit überschüssigem cis-N-(1-Propenyl)morpholin 75

5.8.4 Umsetzungen unter Variation der Eintropfart 76

5.8.5 Umsetzungen in Gegenwart von tert. Amin-Überschuß 76

5.8.6 Umsetzungen mit hohem Konfigurationserhalt 80

5.8.7 Umsetzungen in Gegenwart von Tri-n-butylamin-hydrochlorid 81

5.9 Umsetzungen von cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit substituierten Methansulfonsäurechloriden 82

5.10 Umsetzung mit cis-N-(1-Propenyl)piperidin 83

5.11 Umsetzungen mit cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin 83

5.12 Umsetzung mit cis-N-(1-Propenyl)aziridin 85

5.13 Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses bei Thietan-dioxid-Derivaten 85

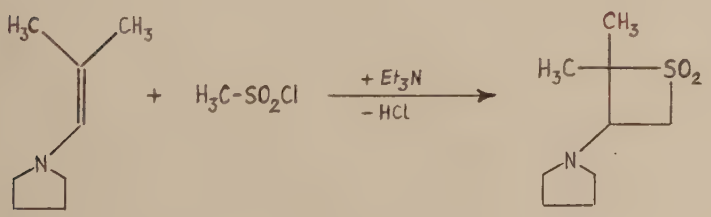
6. LITERATUR-VERZEICHNIS 87

LEBENSLAUF 91

1. EINLEITUNG

Sulfene [40, 74, 76], die S,S-Dioxide von Thioaldehyden bzw. Thioketonen, können auf Grund ihrer Labilität im allgemeinen nicht isoliert werden [54]. Bisher gelang es nur in zwei Fällen, Sulfene in Form ihrer Trimethylamin-Addukte zu erhalten [41]. Die Darstellung von Sulfenen geschieht in situ bevorzugt durch Dehydrohalogenierung prim. und sek. Sulfonylchloride und -bromide oder durch Umsetzen von Diazoalkanen mit Schwefeldioxid [31, 42].

In ihrem Reaktionsverhalten ähneln Sulfene sehr den Ketenen und lassen sich mit H-aciden Verbindungen wie Wasser, Alkohol, prim. und sek. Aminen abfangen. Eine große Rolle spielen auch hier Cycloadditionen [38, 73]. Die Reaktionsbreite ist aber im Vergleich zu Ketenen erheblich eingeengt. In Frage kommen nur stark nukleophile Cycloadditionspartner wie Enamine, Keten-O,O-, -N,O- und -N,N-acetale, Dienamine sowie neuerdings Inamine [16, 29, 61, 70]. Mit Vinyläthern reagieren nur Mesyl- [46] und Benzoylsulfen [35a]. Mit Ausnahme des letzteren, das eine 2+4-Cycloaddition eingeht, erhält man dabei regiospezifisch die entsprechenden Thietan-S,S-dioxide bzw. deren Folgeprodukte. So liefert beispielsweise N-(2-Methyl-1-propenyl)pyrrolidin (I) mit Methansulfochlorid (Mesylchlorid) in Gegenwart von Et_3N [+)] in Äther mit 80 % Ausbeute 2,2-Dimethyl-3-pyrrolidino-thietan-1,1-dioxid (II) [49].

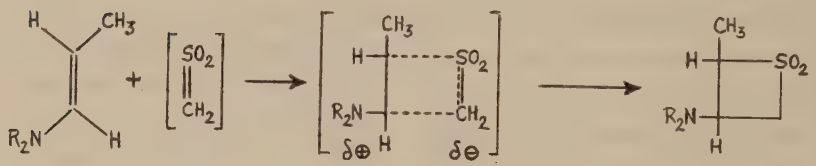


I II

+) Et_3N = Triäthylamin

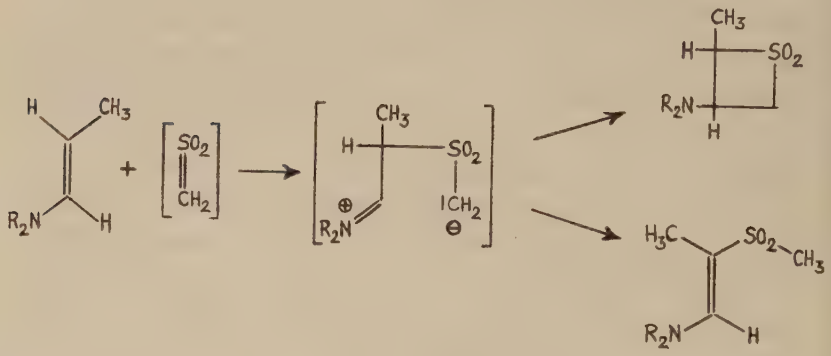
Für den Mechanismus der Cycloaddition sind zwei Reaktionswege zu diskutieren:

a) einstufig



III

b) zweistufig



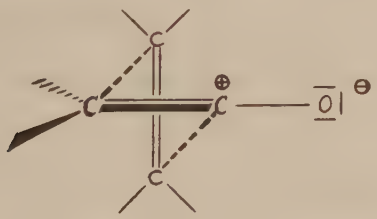
IV

Auf Grund der Tatsache, daß Enamine, besonders aber Keten-N,N- und -N,O-acetale mit ß-ständigem H-Atom in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad der Reaktanden und vom Lösungsmittel auch die (IV) entsprechenden offenkettigen Sulfone in wechselnder Menge liefern, wurde b) für wahrscheinlicher gehalten [47, 48, 69]. Auch bei Umsetzungen von 1.3-Bis-(dimethylamino)-1-alkenen mit Phenylmethansulfochlorid/Et_3N wird das intermediäre Auftreten eines Zwitterions diskutiert [53]. Dies stände in gutem Einklang mit den Auswahlregeln für Cycloadditionsreaktionen von WOODWARD und HOFFMANN, wonach thermische [2+2]-Cycloadditionen einstufig verboten sind [79].

Die Keten-Additionen an Vinyläther verlaufen jedoch überraschenderweise cis-stereospezifisch zu den entsprechenden Cyclobutanonen [5, 22, 23, 35]. Die geringe Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel spricht für eine Synchronreaktion mit partiell polarem Charakter im Übergangszustand analog zu (III) [24]. Gleiches gilt für die Reaktion von Diphenylketen mit Alkenen [21, 36].

Die Ergebnisse veranlassten WOODWARD und HOFFMANN, die von ihnen aufgestellten Regeln zu modifizieren [80]. Danach gibt es für [2+2]-Cycloadditionen a priori drei Möglichkeiten, nämlich die Reaktionen [2s+2s], [2a+2a] und [2s+2a] [+]. Letztere ist als einzige der Reaktionen thermisch erlaubt.

Die synchron verlaufende Cyclobutanon-Bildung ist demnach ein [2s+2a]-Prozeß. Wie aus den Versuchen hervorgeht, reagiert das Olefin suprafacial (die Substituenten-Anordnung im Enoläther kehrt im Endprodukt wieder). Aus Orbital-Symmetrie-Betrachtungen folgt, daß bei einer solchen [2s+2a]-Reaktion sich die Partner einander senkrecht nähern müssen. Für die einstufige Keten-Cycloaddition hat man daher vereinfacht einen Übergangszustand gemäß (V) anzunehmen mit dem Olefin in der Papierebene und dem Keten senkrecht dazu.



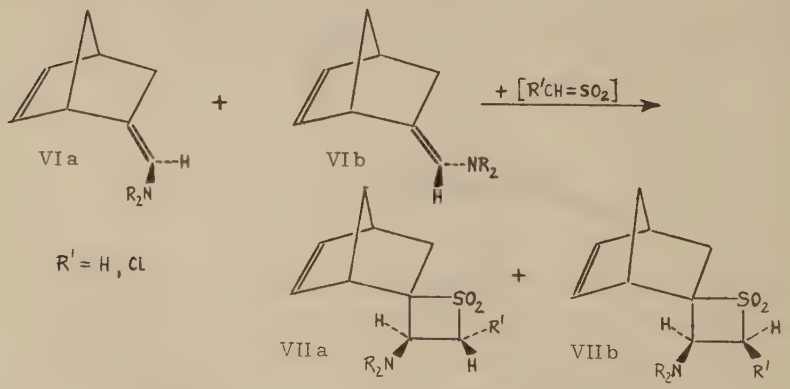
V

Für normale Olefine ist (V) viel zu energiereich. Im Falle des Ketens soll jedoch der Energieinhalt erheblich geringer sein, da das durch Aufrichten der C, O-Doppelbindung am C-Atom entstehende vakante p-Orbital in Wechselwirkung treten kann mit dem π-System der olefinischen Komponente.

[+] s = suprafacial; a = antarafacial

Offenbar gelten aber auch die modifizierten Regeln nicht uneingeschränkt. Zuerst schien es, als ob die Cycloaddition von Keten an Enamine der ursprünglichen Regel gehorchend zweistufig erfolgt [50], doch fanden HUISGEN und OTTO [25] durch kinetische Untersuchung der Reaktion von Dimethylketen mit N-Isobutenylpyrrolidin, daß Ein- und Zweistufen-Reaktion miteinander konkurrieren. In unpolaren Lösungsmitteln wie Cyclohexan überwiegt die Synchron-Reaktion mit 92 % weit und selbst im polaren Acetonitril ist die Cycloaddition noch zu 43 % einstufig. Dieses Ergebnis überrascht, hat man doch nahezu gleichen, nur wenig vom Lösungsmittel abhängigen Energieinhalt im Übergangszustand für zwei unter dem Aspekt der Orbitalsymmetrie verschiedene Reaktionen zu fordern.

Stereochemische Untersuchungen des Reaktionsverlaufs sind bei Reaktionen mit Sulfen bisher nur an einem Beispiel durchgeführt worden [51, 52, 66]. Danach erhält man bei der Umsetzung eines Enamin-Gemisches von überwiegend (VIa) neben wenig (VIb) mit Sulfen nur ein Cycloadditionsprodukt, mit Chlorsulfen zwei isomere Thietandioxide (VIIa, b



Solche Reaktionen, wo das thermodynamisch stabilere Stereoisomere eines Enamins in ein sterisch einheitliches Produkt (bezüglich des Enaminteils) übergeführt wird, erlauben aber keine Aussage über die Lebensdauer eines offenkettigen Zwischenprodukts und somit auch nicht darüber, ob die Cycloaddition ein- oder zweistufig abläuft.

2. AUFGABE DER EIGENEN ARBEIT

Der sterische Verlauf der Cycloaddition von Sulfen an Enamine soll untersucht werden.

3. ERGEBNISSE DER EIGENEN ARBEIT

3.1 Enamine

Die Wahl eines geeigneten Enamins war unter bestimmten Voraussetzungen zu treffen:

a) Das Enamin muß eine hohe Nukleophilie besitzen.

Beispielsweise reagieren die in der cis- und trans-Form stabilen Olefine 4-Dimethylaminostilben [62] und 1-Morpholino-1,2-diphenyläthylen [39] mit Mesylchlorid in Gegenwart von Et_3N überhaupt nicht bzw. nicht unter Bildung eines Thietan-Vierrings.

b) Die cis-Form des Enamins soll möglichst stabil sein.

cis-Enamine lagern sich unter Temperatureinfluß, ganz besonders aber in Gegenwart von Säurespuren in Abhängigkeit ihrer Basizität mehr oder weniger schnell um in die thermodynamisch stabilere trans-Form [62].

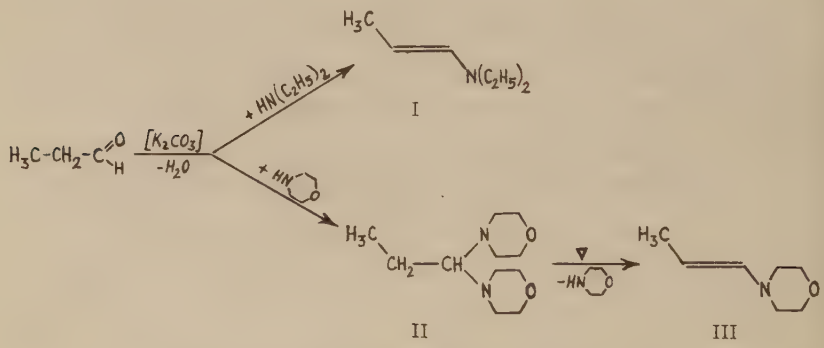
c) Das Kernresonanzspektrum darf nicht zu kompliziert sein.

Die Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses im Enamin-Gemisch läßt sich nur NMR-spektroskopisch mit genügender Genauigkeit durchführen. Gaschromatographisch ist dies wegen der Temperatur-Empfindlichkeit der cis-Enamine unmöglich.

d) Das aus Alkenylamin und Sulfen gebildete Cycloaddukt soll nach Möglichkeit kristallisieren.

3.1.1 trans-Enamine

Die trans-Enamine wurden nach MANNICH-DAVIDSEN dargestellt [9, 32, 43], indem man Propionaldehyd mit einem Überschuß des entsprechenden sek. Amins in Gegenwart von Kaliumcarbonat umsetzte. Bei offenkettigen Dialkylaminen soll sofort das jeweilige Enamin gebildet werden [30, 78]. Mit cyclischen Aminen entsteht dagegen erst das Aminal II, dessen thermische Zersetzung zum Enamin III führt.



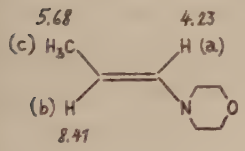
Orientierende Versuche haben gezeigt, daß trans-N-(1-Propenyl)-diäthylamin I nicht in allen Punkten den gestellten Anforderungen genügt. Das gegen Luftfeuchtigkeit empfindliche und bei Anwesenheit von Säurespuren stark zur Selbstkondensation [33, 34] neigende Diäthylamino-propen lieferte mit Mesylchlorid/Et_3N 2-Methyl-3-diäthylamino-thietan-1, 1-dioxid als nicht kristallisierendes Öl. Kaum günstiger waren die Resultate mit trans-N-(1-Propenyl)piperidin. Hier erhielt man ein langsam und nur zum Teil kristallisierendes Rohprodukt [64].

Als besser geeignet erwies sich trans-N-(1-Propenyl)morpholin (trans-PM) III. Die durch den -I-Effekt des Sauerstoffes am ß-C etwas verminderte Elektronendichte wirkt sich auf die Reaktivität gegenüber Sulfen nicht nachteilig aus. Die Neigung zur Kondensation ist aber merklich herabgesetzt.

Die farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{13}$ 58 - 62 °C zeigt die C,C-Doppelbindungsabsorption bei 1675 cm^{-1}, die Ätherbande bei 1125 cm^{-1}

und bei 940 cm^{-1} eine den trans-ständigen olefinischen H-Atomen zuzuordnende Absorption.

Im NMR-Spektrum findet man bei τ = 7, 35 und τ = 6, 42 die Schwerpunkte der Multipletts für die N- bzw. O-benachbarten Methylenprotonen. Der Propenylrest gibt ein Spektrum vom ABX_3-Typ. Entsprechend findet man bei τ = 8, 41 ein zweifaches Dublett für die Methylgruppe (J^{bc} = 6, 5 Hz), bei τ = 5, 68 ein aus zwei teilweise ineinanderfallenden Quartetts bestehendes Multiplett (6 Linien) für H_b (J^{ab} = 13, 5 Hz) und ein doppeltes Quartett für H_a bei τ = 4, 23 (J^{ac} = 1, 4 Hz).

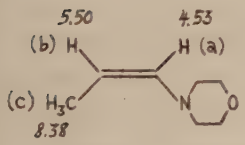


trans

J^{ab} = 13, 5 Hz

J^{ac} = 1, 4 Hz

J^{bc} = 6, 5 Hz



cis

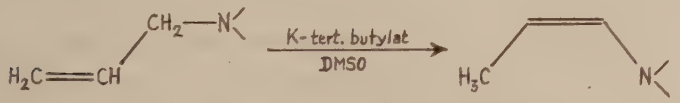
J^{ab} = 8, 7 Hz

J^{ac} = 1, 7 Hz

J^{bc} = 7, 0 Hz

3.1.2 cis-Enamine

Die seit 1966 bekannten cis-Enamine lassen sich nach SAUER und PRAHL [62, 63] durch Isomerisierung von Allylaminen mit Kalium-tert. butylat in DMSO herstellen:



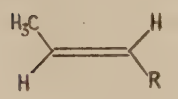
Als isomerisierendes Agens wirkt hier das aus DMSO und K-tert. butylat entstehende Anion des Dimethylsulfoxids [1]. In einer kinetisch kontrollierten Reaktion erhält man stereoselektiv das thermodynamisch instabilere cis-Enamin.

Bei Allylaminen, wie N-Methyl-N-allyl-anilin, deren Isomerisierung einen hohen Gewinn an Mesomerie-Energie bringt, läßt sich die Doppelbindung auch mit Natrium- oder Kalium-amid in flüssigem Ammoniak verschieben [19, 59, 60]. Diese Methode besitzt den Vorteil der schnelleren Aufarbeitung.

Bei der Isomerisierung von N-Allylmorpholin nach der K-tert. butylat/DMSO-Methode erhält man ein Gemisch von 10 Teilen trans- und 90 Teilen cis-N-(1-Propenyl)morpholin. Destillation im Ölvakuum liefert in 80 % Ausbeute ein nach dem Kernresonanzspektrum einheitliches Produkt IV. Die Absorption der Morpholin-Protonen ist mit τ = 7, 3 bzw. τ = 6, 4 gegenüber dem trans-Morpholino-propen nur wenig, die des H_b-Protons (τ = 5, 5) um 0, 18 ppm nach tieferem und die des H_a-Protons (τ = 4, 53) um 0, 3 ppm nach höherem Feld verschoben. Deutlich verschieden vom trans-Produkt ist die Kopplungskonstante J^{ab} = 8, 7 Hz.

Im IR-Spektrum sind cis- und trans-N-(1-Propenyl)morpholin ebenfalls leicht zu unterscheiden. Statt der Bande bei 945 cm^{-1} treten im cis-Morpholino-propen bei 1410 cm^{-1} und bei 728 cm^{-1} zwei neue Absorptionen auf, die den cis-ständigen H-Atomen zuzuordnen sind.

Verglichen mit den von SAUER und PRAHL [62] beschriebenen cis-Enaminen Va-c besitzt cis-N-(1-Propenyl)morpholin eine größere Stabilität und wird z. B. durch Methanol nicht isomerisiert. Selbst eine mit Triäthylamin-hydrochlorid gesättigte Äther-Lösung hat nur geringen Einfluß (s. S. 26). Offensichtlich erschwert die geschwächte Basizität des Morpholin-Restes nicht nur die Enamin-Selbstkondensation, sondern im selben Maße auch eine Protonen-katalysierte cis, trans-Isomerisierung.



V

R

(a) $N(C_2H_5)_2$

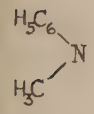
(b) N⟨ ⟩

(c) $N(CH_3)_2$

Katalytische Mengen Benzoesäure liefern dagegen nach etwa 30 Minuten reines trans-PM, dem im Vergleich mit dem nach MANNICH-DAVIDSEN dargestellten im IR-Spektrum eine Bande nahe 1000 cm^{-1}

fehlt, sonst aber identisch ist. Destilliert man das isomerisierte Enamin unter denselben Bedingungen wie normalerweise trans-N-(1-Propenyl)-morpholin (Badtemp. 80 - 85 °, Wasserstrahlvakuum), so tritt die betreffende Absorptionsbande im Destillat wieder auf. Das NMR-Spektrum des aus Propionaldehyd dargestellten trans-Enamins zeigt selbst nach sorgfältiger Destillation im Wasserstrahl-Vakuum Signale, die verstärkt im Spektrum des Destillationsrückstands zu finden sind. Daraus folgt, daß trans-PM während der Destillation bei Temperaturen um 80 ° Folgeprodukte bildet.

Tabelle 1: NMR-Werte für $R_2N\text{-}\overset{a}{C}H{=}\overset{b}{C}H\text{-}\overset{c}{C}H_3$ +)

R_2N-		a -CH=	b =CH-	c $-CH_3$	R_2N-	J(Hz)		
						J^{ab}	J^{bc}	J^{ac}
$(C_2H_5)_2N$-	trans	4,24dqa ++)	5,92dqa	8,40dd +++)	7.1 qa 8.98 t	13,4	6,2	1,2
	trans	4,23dqa	5,68dqa	8,41dd	7,35m 6,42m	13,5	6,5	1,4
	cis	4,53dqa	5,5 dqa	8,38dd	7,3 m 6,4 m	8,7	7,0	1,7
	trans	4,29dqa	5,78dqa	8,45dd	7,33m 8,5 m	13,9	6,6	1,4
	cis	4,55dqa	5,58dqa	8,4 dd	7,3 m 8,44m	8,7	6,9	1,6
	trans	3,42dqa	5,43dqa	8,3 dd	3,0 m 7,15 s	13,5	6,5	1,4
	cis	4,06dqa	5,11dqa	8,47dd	3,0 m 7,15 s	8,0	7,0	1,6
	cis	4,43dqa	5,22dqa	8,32dd	8,33m	8,0	7,0	1,7

+) in Substanz mit TMS als inneren Standard

++) doppeltes Quartett

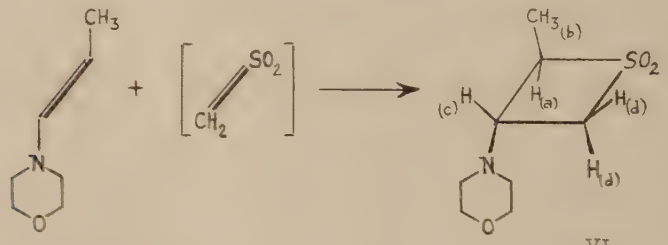
Die übrigen im Verlauf der Untersuchung eingesetzten cis-Enamine cis-N-(1-Propenyl)piperidin und cis-N-(1-Propenyl)aziridin, wurden ebenfalls durch Isomerisierung der entsprechenden Allylamine mit Kalium-tert.butylat in DMSO erhalten, während cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin durch Doppelbindungsverschiebung von N-Methyl-N-allylanilin mittels Kaliumamid in flüssigem Ammoniak dargestellt wurde.

Tabelle 1 enthält zusammenfassend die NMR-Daten und Kopplungskonstanten der genannten trans- und cis-Enamine.

3.2 Reaktion von N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid

3.2.1 Umsetzungen mit trans-N-(1-Propenyl)morpholin

In Äther erhielt man bei Raumtemperatur mit über 90 % Ausbeute ein gut kristallisierendes, bereits von BOROWITZ [4] beschriebenes Cycloaddukt VI. Zur Abtrennung der Nebenprodukte (nicht umgesetztes Enamin, Enamin-Kondensationsprodukte, N-Methansulfonyl-morpholin) mußte das Rohprodukt der "sauer-basischen" Trennung unterworfen werden. Man löste hierzu in 4n HCl, extrahierte die saure Lösung mit Äther, machte mit ca. 6n NaOH alkalisch und schüttelte das Vierring-sulfon mit Methylenchlorid aus. Umkristallisation aus Methanol lieferte farblose Kristalle vom Schmp. 105 - 107 °.



VI

2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid VI zeigt im IR-Spektrum die SO_2-Absorptionen bei 1120 cm^{-1} bzw. 1325 cm^{-1}. Nach ihrem Kernresonanz-Spektrum ist die Verbindung sterisch einheitlich. Das Dublett der Methyl-Protonen liegt in $CDCl_3$ bei τ = 8,48 (J^{ab} = 7,0 Hz). Bei τ = 7,6 erscheint das Multiplett der N-benachbarten, bei τ = 6,3

das der O-benachbarten Methylenprotonen. Das Signal für das Ring-H_c findet sich als Multiplett bei τ = 7, 32. Die zur SO_2-Gruppe α-ständigen Protonen geben Signale zwischen τ = 5, 52 und τ = 6, 12. Die vier Linien zwischen τ = 5, 52 und τ = 5, 92 entsprechen in ihrer Intensität 1 H-Atom und befinden sich im Abstand von 7 Hz zueinander. Sie sind daher dem H_a-Proton zuzuordnen.

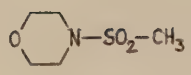
3.2.2 Umsetzungen mit cis-N-(1-Propenyl)morpholin

3.2.2.1 Umsetzungen in Äther

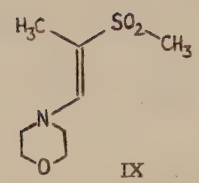
cis-N-(1-Propenyl)morpholin ergab mit Mesylchlorid/Et_3N in Äther (Ä) bei Raumtemperatur quantitativ ein braungelbes, schwer kristallisierendes Rohprodukt, das nach sauer-basischer Aufarbeitung sich IR- und NMR-spektroskopisch als identisch mit dem aus trans-PM erhaltenen Cycloadditionsprodukt erwies.

Dieselbe Umsetzung bei - 70 °C lieferte dagegen ein stark verunreinigtes, langsam kristallisierendes Öl, dessen NMR-Spektrum, ebenfalls nach sauer-basischer Aufarbeitung, neben dem vom Cycloaddukt mit trans-Enamin bekannten Methyl-Dublett (τ = 8, 48) noch ein weiteres, um etwa 1 Hz nach höherem Feld verschobenes Dublett zeigt. Mit J = 7, 2 Hz besitzt es eine ähnliche Kopplungskonstante wie das Dublett des reinen trans-Produkts (J = 7, 0 Hz).

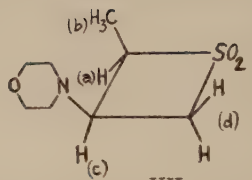
Neben den stereoisomeren Vierringen VI und VII können bei dieser Reaktion N-Methansulfonyl-morpholin VIII und 1-Morpholino-2-methansulfonyl-propen-(1) IX entstehen. Das Sulfonsäureamid stört hier nicht, denn sein NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) besteht aus einem Singulett für die CH_3-Gruppe bei τ = 7, 2 und zueinander symmetrisch angeordneten Multipletts der Morpholin-Protonen bei τ = 6, 77 bzw. τ = 6, 22.



VIII



IX



VII

In später folgenden Umsetzungen mit überschüssigem Et_3N (s. S. 33) konnten auch die spektroskopischen Daten von IX zweifelsfrei ermittelt werden. Danach liegt im IR-Spektrum die C, C-Doppelbindungsabsorption bei 1640 cm^{-1}. Im NMR-Spektrum findet man bei τ = 2, 92 das olefinische H-Atom als Quartett, das mit der bei τ = 7, 9 als Dublett erscheinenden allylischen Methylgruppe koppelt (J = 0, 8 Hz). Bei τ = 7, 15 erscheint die dem SO_2-benachbarte Methyl-Resonanz, während die Multipletts der Morpholin-Protonen bei τ = 6, 25 bzw. τ = 6, 6 liegen. Die chemische Charakterisierung erfolgte als DNPH (Schmp. 190 - 192 °).

Aus diesen Ergebnissen und der Tatsache, daß im Gaschromatogramm des Cycloadditionsprodukts zwei sich fast vollständig überdeckende Peaks gefunden wurden, folgt, daß das zweite Dublett den Methylprotonen des cis-konfigurierten 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1, 1-dioxids VII zukommt. Die Verschiebung nach höherem Feld sollte auf die in der cis-Form veränderte magnetische Umgebung der N-benachbarten Morpholin-Protonen zurückzuführen sein. Übereinstimmend damit findet sich im NMR-Spektrum bei τ = 7, 55 ein Multiplett, bestehend aus 6 Linien gegenüber nur 5 beim reinen trans-Produkt. Das Integral über beide Methyl-Signale, bezogen auf die vier N-benachbarten Methylenprotonen, entspricht genau 3 H-Atomen und ist damit ein weiterer Beweis für das Vorliegen eines cis, trans-Isomeren-Gemisches.

Das Spektrum einer aus Methanol umkristallisierten Probe ließ zusätzlich erkennen, daß bei τ = 6, 78 ein weiteres Multiplett liegt, dessen

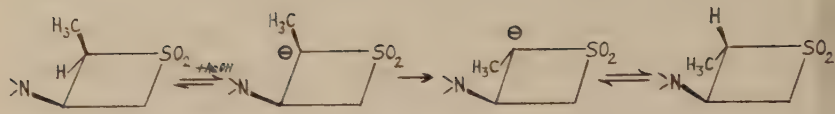
Aufspaltungsbild dem vom trans-Vierring bekannten Signal bei $\tau = 7,27$ gleicht. Integration über beide Multipletts ergibt etwas mehr als 1 H. Somit muß das tiefer gelegene Signal vom H_c-Proton des cis-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxids stammen. Das Intensitätsverhältnis beider Multipletts entspricht 2 : 1 zugunsten des trans-Produkts. Der aus dem Signalhöhen-Verhältnis der Methyl-Absorption im nicht umkristallisierten Rohprodukt geschätzte Gehalt cis-/trans-Vierringsulfon beträgt 35/65 Teile [+].

Eine bei 0 °C durchgeführte Reaktion von cis-Morpholino-propen mit Mesylchlorid/Et_3N lieferte unter sonst gleichen Bedingungen (einschließlich sauer-basischer Trennung) ein nur 15 Teile cis-Cycloaddukt enthaltendes Rohprodukt.

Dies ließ vermuten, daß mit abnehmender Temperatur die Bedingungen für stereoselektive Cycloaddition günstiger werden. Um das zu prüfen, wurde ein Versuch bei - 40 °C durchgeführt. Zu erwarten war ein Gehalt von 20 bis 30 Teilen cis-Vierring. Isoliert wurde aber nach sauer-basischer Aufarbeitung ausschließlich trans-Cycloaddukt. Weitere Versuche bei verschiedenen Temperaturen führten zu Produkten mit wechselndem, jedoch immer unter 35 Teilen liegendem Gehalt an cis-Vierring.

Erst die NMR-spektroskopische Untersuchung eines nicht mit Basen behandelten Rohprodukts gab neue Anhaltspunkte. Danach bestand das in Ä bei - 70 °C dargestellte Öl zu 43 Teilen aus cis-, nach sauer-basischer Aufarbeitung dagegen nur noch aus trans-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid in mäßiger Ausbeute. Durch NMR-Spektroskopie ließ sich nachweisen, daß das cis-Cycloaddukt durch Basen nicht zerstört, sondern zum stabileren trans-Produkt umgewandelt wird. Die Halbwertzeit betrug in einer methanolischen Lösung, die mit demselben Volumen 3n NaOH versetzt worden war, 37 min bei + 37 °C. Im Gegensatz dazu blieb Et_3N auch nach 20 h ohne Einfluß.

Diese mit nicht vorherzusehender Leichtigkeit erfolgende cis-, trans-Isomerisierung geht auf die Acidifizierung der α-H-Atome durch die SO_2-Gruppe zurück. In stark alkalischem Medium wird das der CH_3-Gruppe benachbarte Methinproton abgespalten. Das cis-konfigurierte Carbanion X ist instabil und wandelt sich in die räumlich günstigere trans-Form XI um.



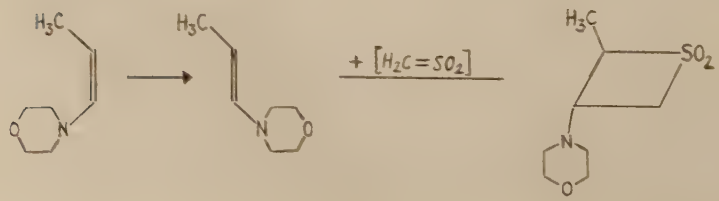
cis X XI trans

Die labile Konfiguration von Carbanionen in α-Stellung zu Sulfogruppen ist schon lange bekannt [27, 56]. Auch die cis, trans-Isomerisierung cyclischer SO_2-Verbindungen, allerdings mit Alkoholat in siedendem Alkohol, ist bereits beschrieben worden [3].

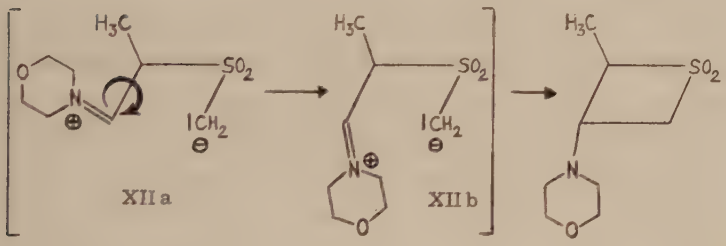
Bei den bisherigen Versuchen hing das cis/trans-Verhältnis offenbar davon ab, wie lange das Cycloadditionsprodukt während der sauer-basischen Aufarbeitung dem Einfluß der Natronlauge ausgesetzt war. Im folgenden wurde bei allen Umsetzungen mit cis-PM die HCl-saure Lösung des Rohprodukts mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert ("sauer-neutrale" Aufarbeitung). Hierbei bleibt das cis/trans-Verhältnis unverändert.

Zur Klärung der Frage, ob Sulfen an cis-N-(1-Propenyl)morpholin stereospezifisch oder -unspezifisch cycloaddiert, können also nur Versuche beitragen, bei denen die Rohprodukte direkt oder nach sauer-n e u t r a l e r Aufarbeitung auf ihren cis-Gehalt untersucht wurden. Der bislang einzige Versuch deutete mit einem Konfigurationserhalt von 43 % auf einen nichtstereoselektiven Verlauf hin. Als Ursachen kommen hierfür in Betracht:

a) cis-Morpholino-propen isomerisiert infolge seiner Labilität schon vor der Cycloaddition mit Sulfen zum beständigeren trans-Enamin.



b) Die Lebensdauer des Zwitterions XIIa erlaubt die Drehung der Immonium-Gruppe in die sowohl sterisch als auch elektrostatisch günstigere trans-Stellung XIIb.



In beiden Fällen sollte eine Temperatur-Erniedrigung Auswirkungen auf die Stereochemie haben. Da die Geschwindigkeit einer der Cycloaddition eventuell vorgelagerten Isomerisierung mit der Temperatur abnimmt, erhöht sich im Fall

a) der Konfigurationserhalt mit Sicherheit,

im Fall

b) nur dann, wenn mit steigender Lebensdauer des Zwitterions XIIa die Rotation um die C, C-Achse zunehmend gehemmt wird.

Tabelle 2: T-Abhängigkeit des Konfigurationserhalts für die Reaktion cis-PM + CH_3SO_2Cl/Et_3N in Ä

Temp. °C	Konfigurations-erhalt (%)	Ausbeute +) (% d. Th.)
+ 20	37	59
- 30	49	65 a)
- 70	49	65 b)
++) - 10	53	62

+) nach sauer-neutraler Trennung

++) mit 2-fachem cis-Enamin-Überschuß

a) stark verunreinigt

b) sehr stark verunreinigt

In der Tat fand man (Tab. 2) bei einer Temperatur-Erniedrigung um 50 °C einen Anstieg der Stereoselektivität von 37 auf 49 %. Weiteres Absenken der Temperatur auf - 70 °C blieb jedoch ohne Einfluß. Demgegenüber wurden bei einer Umsetzung mit überschüssigem cis-PM bei - 10 °C 53 % Konfigurationserhalt gefunden.

Wie spätere Versuche zur Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit (s. S. 29) beweisen, lassen sich Reaktionen von Mesylchlorid mit Enaminen in Anwesenheit von Et_3N in Ä bei Temperaturen unter 0 °C nur qualitativ auswerten, da wegen der langsamen Sulfen-Generierung die Umsetzung in Abhängigkeit von Temperatur und Reaktionsdauer in der Hauptsache erst während des Auftauens, d. h. bei höherer Temperatur, stattfand. Damit ist auch erklärt, weshalb bei - 70 °C dieselben Resultate wie bei - 30 °C erhalten wurden.

3.2.2.2 Umsetzungen in verschiedenen Lösungsmitteln

Bei zweistufigem Verlauf der Cycloaddition sollten sich unterschiedliche Polaritäten der Lösungsmittel im Produkt-Verhältnis cis/trans-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid bemerkbar machen. Wie aber aus Tab. 3 hervorgeht, ist bei Umsetzungen von cis-Morpholino-propen mit Mesylchlorid/Et_3N bei - 10 °C kein Zusammenhang zwischen E_T-Wert des Lösungsmittels und Konfigurationserhalt festzustellen. Auffallend ist dagegen die vergleichsweise hohe Stereoselektivität in Toluol.

Tabelle 3: Lösungsmittelabhängigkeit des Konfigurationserhalts bei der Reaktion cis-PM + CH_3SO_2Cl/Et_3N

T °C	Lösungsmittel	Konfigurations-erhalt (%)	E_T-Werte [57] [Kcal/Mol] (25 °C)
- 10	Petroläther	55	30,9
	Toluol	75	33,9
	Äther	53	34,6
	THF	22	37,4
	Methylen-chlorid	41	41,1
	Aceton	40	42,2

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde die Lösungsmittel-Abhängigkeit erneut geprüft unter Bedingungen, die in Toluol als Lösungsmittel den höchsten Konfigurationserhalt erbrachten (Temp. + 10 °, zwei- bis vierfacher Trimethylamin-Überschuß (s. S. 38)).

Tabelle 4: Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion cis-PM + CH_3SO_2Cl/TMA x)

T °C	Lösungsmittel	Konfigurationserhalt (%)	N-Mesylmorpholin (%) +)	ß-C-Acylierung (%) +)
	Benzol	84,5	Spur	5
	Toluol	88	"	4
	Äther	84	"	Spur
+ 10	THF	0	"	4
	CH_2Cl_2	5	25	18
	Aceton	12	8	3
	CH_3CN	0	42	7

+) bezogen auf jeweils erhaltenen Vierring = 100 %.

Die aus den Ansätzen isolierten Rohprodukte wurden direkt auf ihre Zusammensetzung untersucht. Dabei sollte festgestellt werden, ob mit abnehmender Stereoselektivität die Menge an ß-C-Acylierungsprodukt entsprechend zunimmt. Dies müßte bei zweistufigem Reaktionsverlauf der Fall sein, insbesondere dann, wenn in mehr polaren Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Aceton oder Acetonitril bedingt durch die größere Löslichkeit von Trimethylamin-hydrochlorid eine höhere Protonen-Konzentration gegeben ist.

Die erhaltenen Werte (Tab. 4) lassen einen solchen Zusammenhang jedoch nicht erkennen. Vielmehr kann man aus der z. T. beträchtlichen Ausbeute-Steigerung an N-Mesylmorpholin schließen, daß im entsprechenden Umfang eine MANNICH-KNISS-Kondensation des Enamins eingetreten ist. Dafür spricht auch, daß die Cycloaddukt-Ausbeuten deutlich niedriger liegen (über 80 % in Benzol, Toluol und Äther

x) TMA = Trimethylamin

gegenüber 20 - 30 % Acetonitril). Da diese Kondensationen durch H^+-Ionen katalysiert werden, ist zu folgern, daß die Abnahme des Konfigurationserhalts wohl überwiegend auf die gleichfalls Protonen-katalysierte cis, trans-Isomerisierung von cis-PM zurückzuführen ist.

3.2.3 Versuche zum Beweis einer cis, trans-Isomerisierung von cis-Morpholino-propen

3.2.3.1 In Äther

Ob sich cis-PM bereits vor der Reaktion mit Sulfen isomerisiert, sollte durch Umsetzung überschüssigen Enamins mit Mesylchlorid/Et_3N leicht zu klären sein. Trotz eines 10-fachen Überschußes an cis-PM gelang es jedoch nicht, dieses durch Destillation im Ölvakuum aus dem Reaktionsgemisch zurückzugewinnen. In einer Ausbeute von weniger als 5 % erhielt man ausschließlich trans-Enamin, obwohl vor der Destillation IR-spektroskopisch überwiegend cis-Morpholino-propen nachzuweisen war. Dagegen gelang es, überschüssiges trans-Enamin durch Destillation im Wasserstrahl-Vakuum zu 50 % wiederzugewinnen. Daraus folgt, daß in Ä vor der Cycloaddition eine geringe Isomerisierung stattgefunden hat und bei der Destillation des cis-Enamins Folgeprodukte entstanden sind.

Ein genaueres Bild konnte durch NMR-spektroskopische Kontrolle des Reaktionsablaufs gewonnen werden. Einem zwischen - 10 ^{o} und - 6 ^{o} mit 3,5-fachem Überschuß an cis-PM durchgeführten Versuch entnommene Proben zeigten eine starke T-Abhängigkeit der Isomerisierungsgeschwindigkeit. Während 230 Minuten nach Reaktionsbeginn ca. 20 % des cis-Enamins isomerisiert waren, stieg der Anteil sprunghaft, nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt worden war. 65 Minuten danach betrug er bereits 63 %, nach 80 Minuten 67 %. Im weiteren Verlauf konnte nur noch geringe Isomerisierung festgestellt werden.

In einem anderen zwischen - 35 ^{o} und - 25 ^{o} durchgeführten Versuch wurde gefunden, daß 4 Stunden nach Reaktionsbeginn weniger als

10 % trans-Enamin [+)] entstanden waren. Allerdings war hier die Reaktionsmischung vor Entnahme der NMR-Proben auf - 70 °C heruntergekühlt worden, um zu vermeiden, daß sich die Proben über die Reaktionstemperatur erwärmen und eine stärkere Isomerisierung zeigen, als dem Versuch zukommt. Ließ man die Probe längere Zeit bei + 37 °C, so konnte man auch in diesem Fall eine stark beschleunigte Isomerisierung feststellen (14 % nach 7 min, 47 % nach 83 min).

Die Isolierung von Cycloaddukten aus Ansätzen mit überschüssigem PM bereitete Schwierigkeiten. Wollte man sauer-neutral aufarbeiten, so bewirkte die zugesetzte Salzsäure vor allem bei Versuchen, die zur NMR-Kontrolle in hoher Konzentration ausgeführt werden mußten, in erheblichem Umfang Enamin-Kondensation. Die dabei entstandenen Produkte störten die NMR-spektroskopische Bestimmung des Verhältnisses von cis- zu trans-Vierring. Ihre Abtrennung, ohne daß sich dabei das Verhältnis der isomeren Cycloadditionsprodukte änderte, ist nicht gelungen.

Reiner Vierring wurde im zuletzt geschilderten Versuch auf die Weise erhalten, daß nach Beenden der Reaktion auf - 70 °C abgekühlt wurde. Dabei fiel das Reaktionsprodukt quantitativ zusammen mit $Et_3N \cdot HCl$ aus. Nach Auswaschen des Hydrochlorids mit Wasser erhielt man in 66%-iger Ausbeute farblose Kristalle. Der Konfigurationserhalt betrug 69 % und lag damit höher als in allen bisher in Äther durchgeführten Umsetzungen.
Vergleicht man dies mit einem früheren Versuch (Tab. 2, S. 21), der unter fast denselben Bedingungen einen Konfigurationserhalt von nur 49 % ergeben hatte, dann ist der Unterschied auf die längere Reaktionszeit (3,5 h gegenüber 2 h) und andersartige Isolierung des Reaktionsproduktes zurückzuführen. Da jedoch bei Ende der Reaktion im überschüssigen Enamin weniger als 10 % trans-PM vorgelegen haben, hätte man unter der Voraussetzung, die Reaktion verläuft synchron, einen Konfigurationserhalt von mindestens 90 % erhalten müssen. Als mögliche Ursachen kommen nicht-stereospezifische Cycloaddition und/oder höhere Reaktivität von trans- gegenüber cis-PM in Frage. Letzteres konnte in späteren Versuchen bestätigt werden (s. S. 42).

[+)] Unter 10 % wird die Bestimmung des trans-Gehalts infolge mangelnder Auflösung des NMR-Spektrums sehr ungenau.

Um den Isomerisierungsverlauf während und nach der Mesylchlori Zugabe exakt verfolgen zu können, wurden in einem NMR-Proberöhrche zu einer Mischung von 1 Volumteil cis-PM, 1 Volumteil Et_3N und 0,2 V lumteilen Äther nach jeweils 5 Minuten mit einer Kapillare wenige Trop fen einer sehr verdünnten ätherischen Mesylchlorid-Lösung gegeben. Reaktions- sowie Meßtemperatur lagen bei + 10 °.

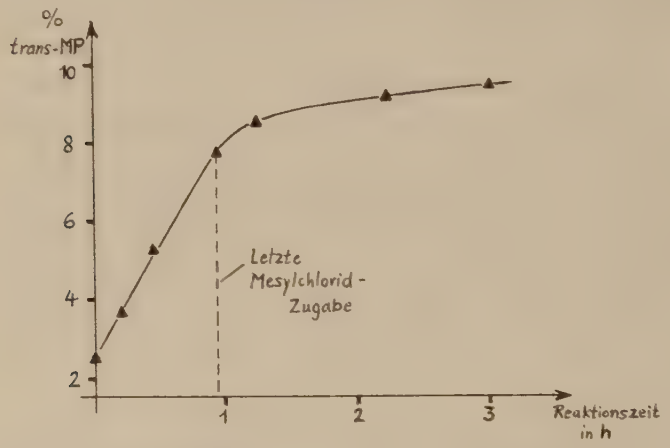


Abb. 1: Abhängigkeit der cis,trans-Isomerisierung von der Mesylchlorid-Zugabe

Abb. 1 gibt den in bestimmten Zeitabständen ermittelten Prozent-Gehalt an trans-PM wieder. Aus dem Kurvenverlauf ist zu entnehmen, daß die Isomerisierungsgeschwindigkeit während der Mesylchlorid-Zugabe deutlich höher ist als nachher. Das zum überwiegenden Teil isomerisierende Agens muß demnach ein Produkt sein, das bei der Sulfen-Bildung entsteht und dessen Aktivität oder Konzentration nach Zugabe des Mesylchlorids schnell abnimmt. Dies folgt auch aus der Tatsache, daß in Äther bei - 30 °, wo sehr langsam Sulfen gebildet wird (s. S. 29) die Isomerisierung verzögert ist.

An Vergleichsproben wurde geprüft, inwieweit unter denselben Bedingungen die Reaktionsprodukte die Isomerisierung beeinflussen. In Ä allein sowie in Gegenwart von Et_3N und einer Mischung aus cis- und trans-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1, 1-dioxid wurde innerhalb von 4 Stunden weniger als 1 % cis-PM isomerisiert. In einer bei Zimmertemperatur gesättigten Ä-Lösung von Et_3N-Hydrochlorid betrug die

Isomerisierung nach 7,5 Stunden ungefähr 1,5 %. Demnach dürfte unter Berücksichtigung der Meßfehler die nach der Mesylchlorid-Zugabe noch zu beobachtende Isomerisierung auf die Reaktionsprodukte zurückzuführen sein.

3.2.3.2 In THF und Toluol

In THF wurden ähnliche Ergebnisse erhalten wie bei den Umsetzungen in Ä. In Toluol dagegen scheint die Isomerisierung geringer als in allen anderen Lösungsmitteln zu sein. Da im NMR-Spektrum die Phenyl-Protonen des Toluols die Integration der zur Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses herangezogenen Signale der olefinischen Enamin-Protonen stören, konnten genaue Bestimmungen nicht durchgeführt werden.

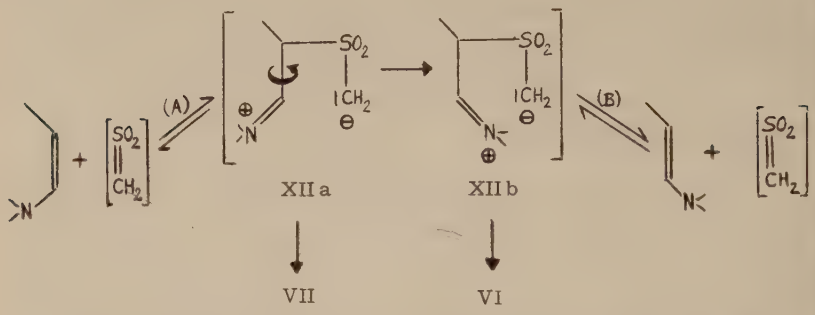
Mit Sicherheit steht jedoch fest, daß in einem Versuch bei - 10 °C die Isomerisierung nach 2 Stunden Reaktionszeit weniger als 15 % betrug. Ähnlich der Umsetzung in Ä bei - 30 °C mit überschüssigem Enamin enthielt das in 50 % Ausbeute isolierte Cycloaddukt nur 75 % statt der - wie bei synchronem Reaktionsablauf zu erwarten gewesen wäre - 85 % cis-Vierring.

Ein zweiter in Toluol bei Raumtemperatur durchgeführter Überschuß-Versuch zeigte dagegen in einer 20 Minuten nach Reaktionsbeginn entnommenen Probe bereits über 90 % Isomerisierung. Erwartungsgemäß betrug der Konfigurationserhalt nur wenig mehr als 10 %.

3.2.4 Ursachen der Isomerisierung

Wie erwähnt ist das isomerisierende Agens ein Produkt, das bei der Sulfen-Bildung entsteht und im Verlauf der Reaktion wieder verschwindet. Grundsätzlich wäre möglich, daß Sulfen selbst isomerisiert. Ähnlich wie bei der Reaktion von Morpholino-cyclohexen mit Maleinsäure-diäthylester [58] müßte reversible Addition von Sulfen an das ß-C-Atom des Enamins eintreten zum Zwitterion XIIa. Dieses könnte unter Konfigurationserhalt teilweise den Ring schließen zu VII, überwiegend sollte aber Drehung um die C, C-Achse zum Zwitterion XIIb erfolgen, das zu VI weiterreagiert bzw. im Gleichgewicht

wieder zerfällt in trans-Enamin und Sulfen.



Einer solchen Überlegung gegenüber steht aber die geringe Wahrscheinlichkeit für die Gleichgewichte (A) bzw. (B), wenn man berücksichtigt, daß die mittlere Bindungsenergie einer C, S-Bindung ungefähr 60 kcal/Mol beträgt und die Dissoziation auf der Sulfen-Seite nur geringen Gewinn an Mesomerie-Energie bringen dürfte. Außerdem lassen sich die Unterschiede im Konfigurationserhalt zwischen den wenig polaren Lösungsmitteln Ä, Toluol und THF mit diesem Schema nicht erklären. Schließlich hätte man bei einer Lebensdauer, die es dem Zwitterion erlaubt, seine Konfiguration zu ändern, mehr als nur knapp 5 % Acylierung finden müssen.

Wesentlich mehr Gewicht ist der Überlegung beizumessen, daß die Isomerisierung durch die während der Sulfen-Bildung hohe Konzentration an gelöstem Hydrochlorid verursacht wird. Dafür sprechen die aus Versuchen mit Äthyl-diisopropylamin-hydrochlorid (ÄDA· HCl, s. S. 36) und Tri-n-butylamin-hydrochlorid ($n\text{-}Bu_3N\cdot HCl$, s. S. 49) gewonnenen Resultate. Für die Ausscheidung eines Salzes maßgeblich sind die T-abhängigen Keim- und Kristallbildungsgeschwindigkeiten sowie die Übersättigung der Lösung [17]. Diese ist umso größer, je schneller Sulfen und je langsamer Keime und Kristalle des Hydrochlorids gebildet werden. Die günstigsten Bedingungen für möglichst geringe Isomerisierung wären vergleichbare Geschwindigkeiten von HCl-Eliminierung und Kristall-Wachstum bei möglichst niedriger Sättigungskonzentration.

Da spezifische Eigenschaften des Lösungsmittels sowohl die Sulfen- als auch die Kristall-Bildung beeinflussen, müßte man einen von Lösungsmittel und Temperatur abhängigen optimalen Konfigurationserhalt finden. In späteren Versuchen (s. S. 38) wurde dieses Optimum für Umsetzungen von cis-PM mit Mesylchlorid/Trimethylamin in Toluol bei Temperaturen zwischen + 10 und + 20 ^{o} ermittelt.

3.2.5 Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit

Im Zusammenhang mit der starken T-Abhängigkeit der Isomerisierung interessierte, wie die Geschwindigkeit der Sulfen-Bildung von Temperatur und Lösungsmittel beeinflußt wird. Nimmt man an, die Cycloaddition des freien Sulfens an das Enamin erfolgt in jedem Fall schneller als die Eliminierung von HCl, so ist die Ausbeute an Vierring direkt proportional der Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit. Diese Annahme stellt nach Untersuchungen von KING und LEE [28] eine Vereinfachung dar, die streng nur für Umsetzungen von Propanol und i-Propanol mit Mesylchlorid in Anwesenheit von Et_3N gilt.

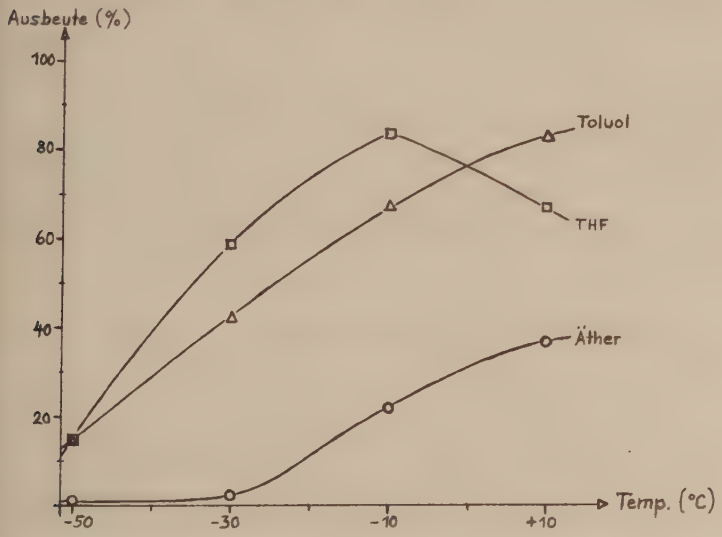


Abb. 2: Abhängigkeit der Cycloaddukt-Ausbeute von Temperatur und Lösungsmittel

In Abb. 2 sind die aus Reihenversuchen erhaltenen Ausbeuten an Cycloaddukt in den jeweiligen Lösungsmitteln Toluol, Äther und THF in Abhängigkeit der Temperatur aufgetragen. Im einzelnen wurde wie folgt verfahren: Zu der auf Reaktionstemperatur gebrachten Lösung von trans-PM und Et_3N wurde die gleichtemperierte Mesylchlorid-Lösung in einem Schuß zugegeben, 15 Minuten nachgerührt und dann mit 4 n HCl abgelöscht. Nach Waschen der wässrigen Phase mit Äther, Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat und Extrahieren mit Methylenchlorid erhielt man in allen Fällen sofort kristallisierende, meist farblose Produkte.

Während nach dem Kurvenverlauf die Reaktion in Äther noch bei - 10 °C mit mässiger Geschwindigkeit abläuft, zeigen THF und Toluol schon bei - 30 °C befriedigende Resultate. Beim Zusammengeben der Komponenten bei + 10 °C beobachtete man sowohl in Toluol wie in THF eine stark exotherme Reaktion, die die Temperatur im Reaktionsgefäß kurzfristig auf nahe 20 °C ansteigen ließ. In Äther erhöhte sich die Temperatur dagegen nur um 2 °C.

Überraschend kommt der reproduzierbare Ausbeute-Abfall in THF bei + 10 °C. Dies dürfte auf die im Vergleich zu Toluol höhere Löslichkeit von $Et_3N \cdot HCl$ zurückzuführen sein, die teilweise eine Enamin-Kondensation auslöst und damit die Ausbeute vermindert. Möglicherweise kommt es in THF bei erhöhter Temperatur aber auch zu einer verstärkten Sulfen-Sulfochlorid-Reaktion [+)], deren Produkte nachweislich wiederum Selbst-Kondensation des Enamins begünstigen.

3.2.6 Versuche, die cis,trans-Isomerisierung zu umgehen

Um die cis,trans-Isomerisierung von cis-PM vor der Cycloaddition mit Sulfen zu vermeiden bzw. zurückzudrängen, scheint es drei Möglichkeiten zu geben. Es sind dies Temperatur-Erniedrigung, Eintropfen von Morpholino-propen/Et_3N in die vorgelegte Mesylchlorid-Lösung

---

+) vgl. z. B. [67)]

statt wie bisher, Zugabe von Mesylchlorid in die vorgelegte Enamin. Et_3N-Lösung, und die Anwendung eines großen tert. Amin-Überschußes, um dadurch die Isomerisierung katalysierende Protonen abzufangen.

3.2.6.1 Temperatur-Erniedrigung

Aufgrund der starken Temperatur-Abhängigkeit der Enamin-Isomerisierung konnte in mehreren Versuchen durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur die Stereoselektivität etwas erhöht werden. Doch läßt sich auf diese Weise eine Isomerisierung nicht ganz verhindern, da in Abhängigkeit vom Lösungsmittel mit sinkender Temperatur auch die Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit abnimmt.

3.2.6.2 Variation der Eintropfart

Wenn statt der seither angewandten Methode (Eintropfen von Mesylchlorid) das Gemisch von cis-Morpholino-propen/Et_3N nicht zu rasch zu der vorgelegten Mesylchlorid-Lösung gegeben wird, sollte bei ausreichender Reaktionsgeschwindigkeit des cis-Enamins geringere Isomerisierung und damit höhere Stereoselektivität gefunden werden.

Um exakte Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurden Parallelversuche durchgeführt. Dadurch sollten Störungen durch unbeabsichtigte Parameter-Veränderungen wie mögliche Qualitätsunterschiede der eingesetzten Komponenten, Eintropfzeit, Nachrührdauer, Temperatur usw. vermieden werden. Daß dies unbedingt notwendig war, lehren die in Tabelle 5 zusammengestellten Versuche in THF als Lösungsmittel.

Tabelle 5: Abhängigkeit des Konfigurationserhalts von Eintropfart und Reaktionsdauer

Lösungsmittel: THF				
T °C	Zugetropft	Zutropf-zeit (min)	Nachrühr-zeit (min)	Konfigurati-onserhalt (%)
- 10	CH_3SO_2Cl	60	20	22
	PM/Et_3N	60	25	49
- 10	CH_3SO_2Cl	31	35	24
	PM/Et_3N	32	30	60

In beiden Versuchspaaren erhielt man qualitativ das erwartete Ergebnis, nämlich geringere Isomerisierung bei Eintropfen von cis-PM/Et_3N, absolut jedoch bezüglich des cis-Gehaltes erhebliche Unterschiede. In einer weiteren, ebenfalls bei - 10 °C durchgeführten Umsetzung, wurde bei Eintropfen von cis-PM/Et_3N sogar ein Konfigurationserhalt von 67 % gefunden. Neben den unterschiedlichen Zutropf- und Nachrührzeiten dürfte auch das etwas variierende Verhältnis von Enamin/Et_3N (s. S. 33) eine Rolle gespielt haben.

Auch in Äther bei 0 °C findet man einen von der Eintropfart abhängigen Konfigurationserhalt. Dagegen ergaben Versuche in Toluol bei - 10 °C keine Abhängigkeit, womit die in Ansätzen mit überschüssigem Enamin angedeutete geringe Isomerisierung (s. S. 27) bestätigt wurde. Der Grund ist wohl in einer niedrigeren Stationärkonzentration des Hydrochlorids zu suchen. Sie dürfte von einer nicht zu raschen HCl-Eliminierung in einem für die Kristall-Bildung günstigen Temperatur-Bereich herrühren. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, daß die bei + 25 °C erhaltenen Konfigurationserhalte sich beträchtlich voneinander unterscheiden (Tab. 6).

Tabelle 6: Abhängigkeit des Konfigurationserhalts von Eintropfart, Temperatur und Lösungsmittel

Lösungsmittel: Toluol				
T °C	Zugetropft	Zutropf-zeit (min)	Nachrühr-zeit (min)	Konfigurati-onserhalt (%)
- 10	CH_3SO_2Cl	37	90	80
	PM/Et_3N	38	90	80
+ 25	CH_3SO_2Cl	65	15	46
	PM/Et_3N	65	15	84
Lösungsmittel: Äther				
+ 0 -	CH_3SO_2Cl	55	15	65
	PM/Et_3N	55	15	80

Ließ man die Komponenten CH_3SO_2Cl, Et_3N und Morpholinopropen bei + 3 °C schnell zusammenfließen und stoppte nach 3 min mit 4 n HCl ab, erhielt man in 48%iger Ausbeute Cycloaddukt mit einem Konfigurationserhalt von 85,5 %.

Aus diesen Ergebnissen geht klar hervor, daß man höhere Stereoselektivität nur erreicht, wenn es gelingt, die Enamin-Isomerisierung zurückzudrängen.

3.2.6.3 Umsetzungen mit überschüssigem tert. Amin

a) Triäthylamin (Et_3N)

Mit ziemlicher Sicherheit wird die Isomerisierung von cis-PM während der Reaktion mit Sulfen durch H^+-Ionen katalysiert. Es scheint daher sinnvoll, die Wahrscheinlichkeit für einen Protonen-Angriff am ß-C-Atom des Enamins durch überschüssiges tert. Amin zu verringern. Versuche mit vierfachem Et_3N-Überschuß im Toluol brachten aber nur einen Gehalt von 51 Teilen cis-Vierring für die Umsetzung bei - 10 °C und von nur 16 Teilen bei 0 °C. In beiden Fällen wurde Mesylchlorid in die vorgelegte Lösung von cis-PM/Et_3N getropft.

Um die Ursache für die Abnahme der Stereoselektivität zu suchen, wurde in Parallelversuchsreihen geprüft, wie sich bei Variation des vorgelegten PM/Et_3N-Verhältnisses und der Temperatur das Verhältnis cis/trans-Cycloaddukt ändert. Die Diagramme (Abb. 3 und Abb. 4) geben die gefundenen Werte wieder.

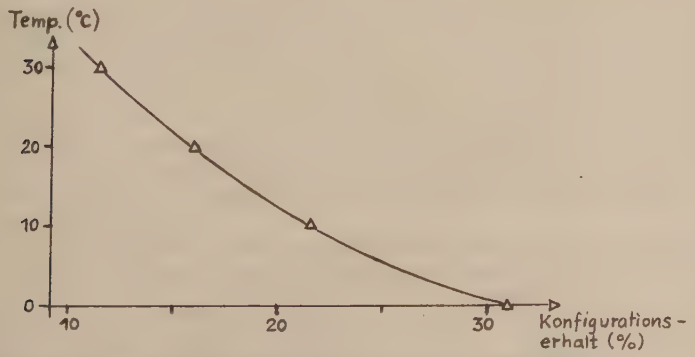


Abb. 3: Temperatur-Abhängigkeit der Isomerisierung (in Gegenwart eines 8-fachen Et_3N-Überschusses)

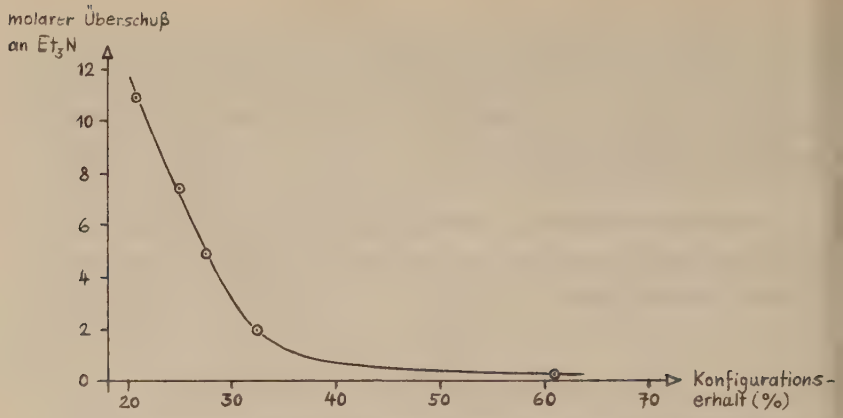


Abb. 4: Abhängigkeit des Konfigurationserhalts vom Et_3N-Überschuß

Im Vergleich zu früheren Versuchen war keine auffallende Änderung der T-Abhängigkeit feststellbar. Dagegen überraschte die starke Abnahme der Stereoselektivität mit steigendem Et_3N-Überschuß und ferner die unerwartete Zunahme des ß-C-Substitutionsprodukts IX bezogen auf erhaltenen Vierring (Abb. 5). Bei Umsetzungen von cis-PM in Toluol bei + 10 °C lag das Verhältnis Acylierung/Vierring bei 1 : 18 entsprechend einer Ausbeute von 4 - 5 % d. Th. bzw. 5 - 6 %, bezogen auf erhaltenen Vierring. Ähnliche Resultate wurden auch bei Reaktionen mit trans-PM erhalten.

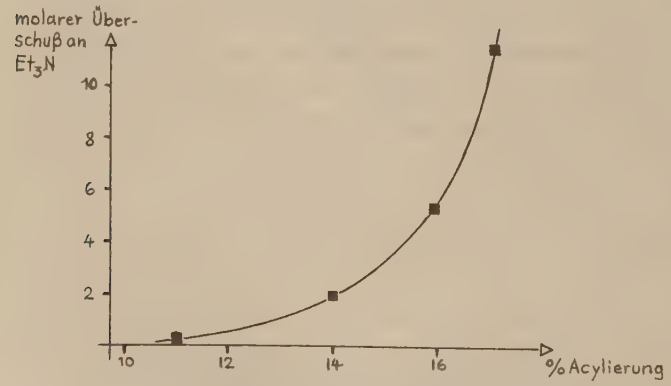
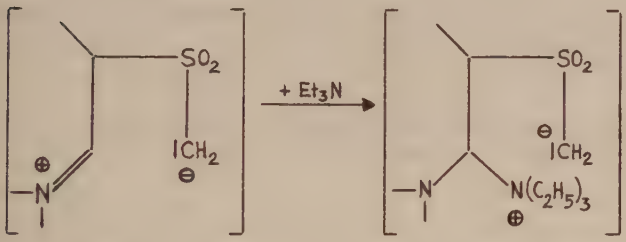


Abb. 5: Abhängigkeit der Acylierung vom Et_3N-Überschuß in Prozent, bezogen auf jeweils erhaltenen Vierring = 100 %

Nimmt man an, die Cycloaddition erfolgt in zwei Stufen, so könnte über-

schüssiges Et_3N an das Zwitterion XIII im Gleichgewicht angelagert werden unter Bildung von XIV mit monoquartärer Aminal-Struktur. Die damit verbundene höhere Lebensdauer des Zwitterions würde Abnahme der Stereoselektivität und Ansteigen der Acylierung erklären.



XIII XIV

Wie die vorangegangenen Versuche gezeigt haben, ist ein strenger Zusammenhang von Konfigurationserhalt und Acylierung nicht zu erwarten, da Isomerisierung von cis-PM schon vor der Reaktion mit Sulfen nachgewiesen werden konnte. Weder die Versuche in Abhängigkeit vom Lösungsmittel (Tab. 3 und 4, S. 22 und 23) noch die nachträglich aus den Ansätzen in Äther (Tab. 2, S. 21) ermittelten Verhältnisse ß-C-Acylierung/Cycloaddukt (Tab. 7) können daher obige Annahme widerlegen, da ungeklärt ist, um wieviel die Stereoselektivität allein durch die vorgelagerte Enamin-Isomerisierung unter den jeweiligen Bedingungen erniedrigt wurde.

Tabelle 7: Temperatur-Abhängigkeit des Verhältnisses Acylierung/Vierring in Äther

T °C	Konfigurations-erhalt (%)	Verhältnis Acylierung/Vierring
+ 20	37	1 : 15
- 30	49	1 : 9
- 70	49	1 : 3

Zweifel am Auftreten eines monoquartären Aminals als dipolare Zwischenstufe tauchten aber auf durch einen Versuch in Et_3N als Lösungsmittel. Hier wurden 45 % Konfigurationserhalt bei einem Verhältnis Acylierung/Vierring von 1 : 2,5 erhalten. Diese Zweifel verstärkten sich, rechnet man die Menge an ß-C-Acylierung auf Prozent der Theorie (Tab. 8) um. Man stellt dabei einen wesentlich geringeren Ausbeute-Anstieg an ß-C-Acylierung fest, als der Abnahme an isoliertem Cycloaddukt entspricht.

Tabelle 8: Abhängigkeit der Acylierung vom Et_3N-Überschuß umgerechnet in Prozent d. Th.

Verhältnis trans-PM : Et_3N	Acylierung in % +)	Vierring-Ausbeute (% d. Th.) ++)	Acylierung (% d. Th.)
1 : 1	5,4	94	5,7
1 : 3	8	75	6,0
1 : 6	15,0	65	9,7
1 : 12	19,0	42	8,0

+) bezogen auf Vierring (= 100 %)

++) nach sauer-neutraler Trennung

b) Äthyl-diisopropyl-amin (ÄDA)

Geht man von Et_3N zu dem sterisch stark gehinderten ÄDA über, ist aus räumlichen Gründen die Bildung des oben diskutierten Zwitterions XIV sehr unwahrscheinlich. Eine höhere, kaum vom ÄDA-Überschuß abhängige Stereoselektivität ist zu erwarten. Jedoch wurden in Toluol bei einem cis-PM/ÄDA-Verhältnis von 1 : 1,1 nur 54 Teile (Ausbeute 63 %), bei 1 : 12 nur noch 10 Teile (Ausbeute ~ 36 %) cis-Vierring erhalten. Analog wie bei Et_3N stieg mit zunehmendem ÄDA-Überschuß auch das Verhältnis Acylierung/Vierring. Die Ergebnisse sprechen damit eindeutig gegen die Zwischenstufe XIV.

Der im Vergleich zu unter denselben Bedingungen durchgeführten Umsetzungen mit Et_3N geringe Konfigurationserhalt von 54 % ist auf die größere Löslichkeit von ÄDA-HCl zurückzuführen. Während nämlich eine bei Raumtemperatur gesättigte Äther-Lösung von $Et_3N \cdot HCl$ innerhalb von 7,5 Stunden cis-PM zu 1,5 % isomerisiert, findet man mit der ÄDA-HCl-Lösung nach 7 Stunden bereits 20 % Isomerisierung (Abb. 6). Dieser Befund stützt die auf S. 28 gemachte Annahme, wonach die während der Sulfen-Bildung erhöhte Konzentration an gelöstem Hydrochlorid für die Enamin-Isomerisierung verantwortlich ist.

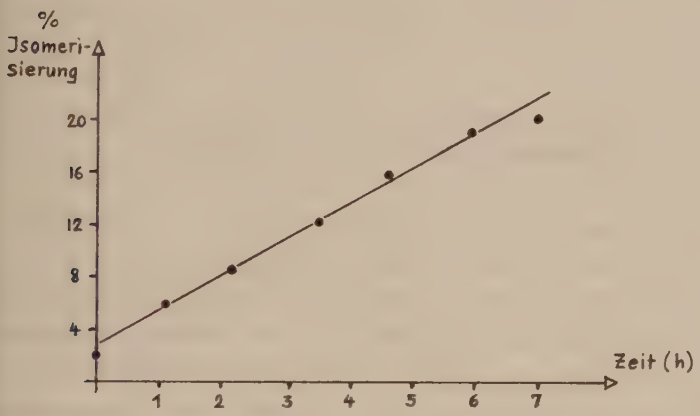


Abb. 6: Isomerisierung von cis-PM in Gegenwart von ÄDA · HCl

c) Trimethylamin (TMA)

Ganz andere Resultate als mit Et_3N bzw. ÄDA lieferten die Versuche mit TMA. Führte man die Reaktion in Gegenwart der drei- bis fünffachen Menge des eingesetzten cis-PM aus, konnte eine auffallende Erhöhung des cis/trans-Verhältnisses im Cycloaddukt erzielt werden (Tab. 9). Der Anteil an Acylierung lag unter 4 % und ging mit zunehmendem TMA-Überschuß weiter zurück.

Tabelle 9: Abhängigkeit des Konfigurationserhalts und der Vierring-Ausbeute vom TMA-Überschuß

Lösungsmittel: Toluol			
T °C	Verhältnis cis-PM : TMA	Konfigurations-erhalt (%)	Ausbeute (% d. Th. (roh)
+ 10	1 : 1,2	74	86
	1 : 3	86	96
	1 : 6	87	80
	1 : 12	- +)	(~61)

+) Wegen starker Verunreinigung nicht zu ermitteln

Bei Reaktionstemperaturen zwischen + 10 und + 15 °C und einem Verhältnis cis-PM/TMA von 1 : 3 bis 1 : 5 erhielt man in 85- bis 90%iger Ausbeute 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1, 1-dioxid mit einem Konfigurationserhalt von mindestens 86 %. Größerer Überschuß verschlechtert wie bei Et_3N und ÄDA die Ausbeute. Bei einem Enamin-TMA-Verhältnis von 1 : 12 wurden noch ~ 61 % Rohprodukt erhalten. Dies bestand jedoch überwiegend aus Enamin-Kondensationsprodukten. Schlechtere Ausbeuten wurden auch bei Umsetzungen von trans-PM mit Mesylchlorid bzw. Phenylmethansulfochlorid gefunden (Tab. 10).

Tabelle 10: Abhängigkeit der Vierring-Ausbeute vom TMA-Überschuß bei der Reaktion mit trans-PM

Sulfochlorid	Verhältnis Sulfochlorid:TMA	Reaktionszeit (min)	Ausbeute (% d. Th.
CH_3SO_2Cl	1 : 3	73	82
	1 : 27		41
$C_6H_5CH_2SO_2Cl$	1 : 3	40	89
	1 : 30		21

Unterschiede im cis/trans-Verhältnis des Cycloaddukts bei Variation der Eintropfart (Temp. + 10 °) wurden nicht festgestellt. Ließ man die Komponenten CH_3SO_2Cl, cis-PM und TMA in Toluol gelöst innerhalb von 30 Sekunden zusammenfließen und rührte drei Minuten nach, erhielt man in 21 % Ausbeute Vierring mit einem Konfigurationserhalt von 90, 5 %.

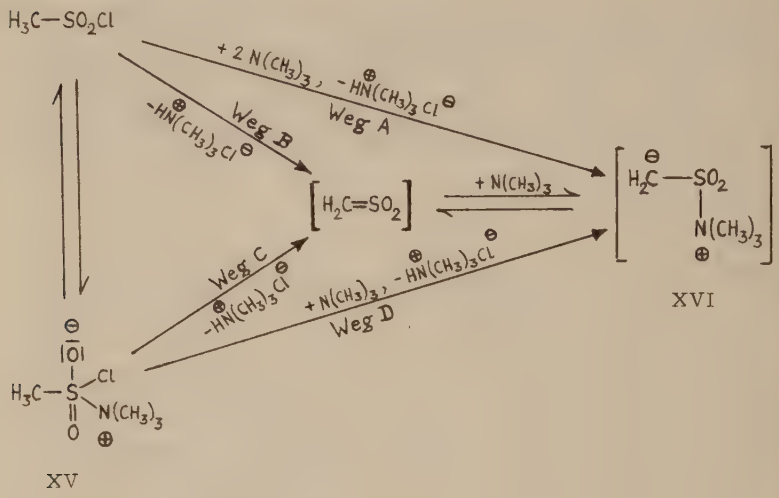
Um im Reaktionsgemisch eine gute Verteilung zu erreichen, wurde bei + 10 ° die Toluol-Lösung von Mesylchlorid mittels einer Injektionsspritze innerhalb von 2 Minuten zur Lösung von cis-PM/TMA gegeben und über Nacht nachgerührt. Das erhaltene Produkt zeigte einen Konfigurationserhalt von 91, 5 %.

3.2.7 Ursache für das andersartige Reaktionsverhalten von TMA

TMA bildet mit Mesylchlorid ein farbloses, in unpolaren Lösungsmitteln schwer lösliches Addukt, das im Gegensatz zum Produkt aus Et_3N und Mesylchlorid noch Sulfen-Reaktion zeigt [12, 42]. Das isolierte Addukt ist nur bei Temperaturen unter 0 ° beständig, bei höheren zersetzt es sich in Abwesenheit von Reaktionspartnern teilweise in die Komponenten, hauptsächlich jedoch unkontrolliert [12]. Wie bereits HORNER und NICKEL beim System Benzolsulfochlorid/TMA gefunden haben [18], muß in Lösung auch zwischen TMA und Mesylchlorid einerseits und dem Addukt andererseits ein Gleichgewicht vorliegen. Tiefe Temperaturen und TMA-Überschuß begünstigen die Bildung des undissoziierten Addukts, das auf Grund seiner Schwerlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln ausfällt.

Die genaue Struktur der Verbindung ist bisher nicht bekannt, kann aber auf Grund des leichten Zerfalls in die Komponenten am ehesten mit der Addition von TMA an den Schwefel des Sulfochlorids gedeutet werden. Eine solche Struktur XV könnte durch Mesomerie stabilisiert sein. Unabhängig davon, wie hieraus Sulfen gebildet wird, wofür a priori mehrere Möglichkeiten bestehen (Wege A - D), bewirkt zunehmender TMA-Überschuß eine Abnahme der für die Sulfen-Bildung maßgeblichen Konzentration an freiem Sulfochlorid bzw. gelöstem Addukt XV. Zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Sulfen-Generierung wird so

die Auflösung des ausgefallenen TMA-Mesylchlorid-Addukts. Sie erfolgt offenbar so langsam, daß gelöstes TMA • HCl bei niedriger Stationärkonzentration ausreichend schnell kristallisiert. Dies bedeutet geringere H^+-Ionen-Konzentration und damit weniger Isomerisierung.



Daß Sulfen bei Reaktionen in Anwesenheit von TMA wesentlich langsamer gebildet wird als in Gegenwart von Et_3N, zeigt ein Vergleich der Versuche, bei denen die Komponenten schnell zusammengegeben wurden. Mit Et_3N bei + 3 °C in Toluol waren nach drei Minuten Reaktionszeit 48 % Cycloaddukt (S. 33), mit TMA bei + 10 °C unter sonst nahezu gleichen Bedingungen dagegen nur 21 % entstanden (S. 39). Inwieweit dabei das im obigen Schema formulierte Sulfen-TMA-Addukt XVI eine Rolle spielt, ist nicht zu entscheiden. Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, daß TMA gebildetes Sulfen im Gleichgewicht unter Bildung von XVI abfängt, bzw. Sulfen erst durch Dissoziation von XVI entsteht. Da man annehmen kann, die Cycloaddition erfolgt über das freie Sulfen, könnte dies dazu führen, daß die Cycloaddition selbst zum ausschließlich geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt wird.

Beim Wechsel des Lösungsmittels beeinflussen dessen spezifische Eigenschaften nicht nur die Reaktion Sulfen + Enamin, sondern entscheidend auch die Geschwindigkeit der Sulfen-Bildung, die Löslichkeit des Mesylchlorid-TMA-Addukts und des TMA-Hydrochlorids sowie dessen Kristallisationsgeschwindigkeit. Daraus erklären sich die teilweise unerwarteten Ergebnisse beim Übergang von unpolaren zu polaren Lösungsmitteln (Tab. 4, S. 23).

Wenn die Addukt-Bildung von TMA und Mesylchlorid der einzige Grund für das andersartige Reaktionsverhalten von TMA ist, muß zuvor dargestelltes Addukt mit cis-PM denselben Konfigurationserhalt liefern, wie bei Anwesenheit von cis-PM vom Reaktionsbeginn an. Bei - 30 °C in Toluol wurde in Gegenwart der vierfachen Menge TMA das Addukt hergestellt, indem man in die vorgelegte TMA-Lösung Mesylchlorid innerhalb von 17 Minuten eintropfte. Nach 5 Minuten wurde cis-PM unverdünnt zugegeben, die Temperatur auf + 10 °C erhöht und über Nacht nachgerührt. Sauer-neutrale Aufarbeitung lieferte in 82 % Ausbeute Cycloaddukt mit einem Konfigurationserhalt von 91,5 %.

Den Verbindungen XV und XVI entsprechende Additionsprodukte könnten prinzipiell auch von Et_3N gebildet werden. In Analogie zu den Amin-Addukten des Mesylsulfens [5a] sollten sie jedoch instabiler sein. So ist nicht verwunderlich, daß kein dem TMA entsprechendes Et_3N-Mesylchlorid-Addukt isoliert werden konnte, und man darf annehmen, daß auch in Lösung nur ein geringer Teil des Sulfochlorids als Amin-Addukt vorliegt. Aus sterischen Gründen scheidet die Addukt-Bildung bei ÄDA mit ziemlicher Sicherheit ganz aus.

Die mit steigendem Überschuß an tert. Amin zurückgehenden Ausbeuten sind im Falle von TMA wohl vorwiegend in der Bildung von schwer löslichem Mesylchlorid-Addukt begründet. Hinzutreten kann, daß größerer Überschuß an TMA die Sulfen-Konzentration durch Bildung von XVI stark herabsetzt und dadurch die Cycloaddition nur noch sehr langsam erfolgt.
Bei ÄDA und Et_3N müssen andere Ursachen zugrunde liegen. Nach FISCHER [12] findet zwischen Mesylchlorid und Et_3N bzw. ÄDA in Abwesenheit von Cycloadditionspartnern eine zu Produkten unbekannter

Konstitution führende Reaktion statt. Aufgrund der Beobachtung, daß mit dem Amin-Überschuß eine zunehmende Dunkelfärbung des ausfallenden Hydrochlorids festzustellen war, wurde eine Konkurrenzreaktion zur Cycloaddition vermutet. Tatsächlich ließ sich in einem Versuch mit überschüssigem Et_3N im isolierten Hydrochlorid IR-spektroskopisch dasselbe Produkt nachweisen, welches man direkt aus Mesylchlorid und Et_3N erhält.

3.2.8 Bestimmung der Konkurrenzkonstanten

Bei Versuchen mit überschüssigem cis-PM wurde im Cycloaddukt immer ein geringeres cis/trans-Verhältnis gefunden als dem Enamin-Gemisch nach der Reaktion entsprochen hätte. Als mögliche Ursachen kommen dafür nichtstereospezifische Cycloaddition und / oder größere Reaktivität von trans-PM in Frage. Sollte cis- schneller als trans-PM cycloaddieren, so wäre eindeutig der zweistufige Verlauf der Reaktion Sulfen + Enamin bewiesen.

Für die Vermutung, trans-PM ist reaktionsfähiger, spricht ein Vergleich der NMR-Spektren von cis- und trans-PM. Das ß-H-Atom des cis-Enamins liegt bei $\tau = 5,5$; dieser Wert ist gegenüber trans-PM um 0,18 ppm nach tieferem Feld verschoben. Ursache hierfür ist die sterische Hinderung von cis-ständigem Methyl- und Morpholin-Rest, die eine für die Mesomerie zwischen C, C-Doppelbindung und N-Atom optimale Anordnung der p-Orbitale unmöglich macht. Dies äußert sich in einer geringeren Elektronendichte am ß-C-Atom, die im NMR-Spektrum in einer verminderten Abschirmung des ß-Protons sichtbar wird. Da auch die Reaktivität der Enamine von der Elektronendichte in ß-Stellung abhängt, dürfte cis- langsamer als trans-PM reagieren.

Dies sollte durch Ermittlung der Konkurrenzkonstanten K geprüft werden [20]. Sie ist gegeben durch

$$K = \frac{k_{trans}}{k_{cis}} = \frac{A}{B} \cdot \frac{C}{D}$$

Hierbei bedeutet A/B das cis/trans-Verhältnis des eingesetzten Propenylmorpholins und C/D das trans/cis-Verhältnis des Cycloadduks.

Im vorliegenden Fall wird die genaue Bestimmung von K durch folgende Ursachen kompliziert:

a) Reines cis-PM gibt selbst unter optimalen Bedingungen kaum mehr als 90 Teile cis-Vierring.

b) Da das Enamin-Gemisch gegenüber Mesylchlorid in mindestens 10-fachem Überschuß eingesetzt werden muß, ist überschüssiges PM nach der Reaktion mit Säure zu hydrolysieren. Dabei besteht die Gefahr der Enamin-Kondensat-Bildung, was eine genaue NMR-spektroskopische Auswertung des Reaktionsproduktes erschwert.

c) Um den Versuchsbedingungen bei 1 : 1-Ansätzen möglichst nahezukommen, muß die Reaktion in Gegenwart eines großen TMA-Überschusses durchgeführt werden, was sich jedoch nachteilig auf die Ausbeuten an Cycloaddukt auswirken kann.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen war von den Versuchen nur Aufschluß darüber zu erwarten, ob trans-PM tatsächlich schneller reagiert und in welcher Größenordnung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11: Bestimmung der Konkurrenzkonstanten von trans- : cis-PM

Verhältnis cis- : trans-PM	Verhältnis PM : MC : TMA	Verhältnis cis- : trans-Vierring	Ausbeute (% d. Th.)	K
89,6 : 10,4	11,7 : 1 : 48,5	56,9 : 43,1	35	
		+) 62,6 : 37,4		5,15
54,5 : 45,5	9,9 : 1 : 31,6	19,0 : 81,0	65	
		+) 20,9 : 79,1		4,55
89,0 : 11,0	10,6 : 1 : 4,2	55,5 : 44,5	70	
		+) 60,5 : 39,5		5,25

+) korrigierte Werte

Wie erwähnt, reagiert reines cis-PM unter den gegebenen Bedingungen zu max. 90 % cis-stereospezifisch, d. h. die Ergebnisse für das cis/trans-Verhältnis im Cycloaddukt müssen korrigiert werden. Bei einem ermittelten cis/trans-Verhältnis von 56,9 : 43,1 hätte man bei stereospezifischem Reaktionsverlauf mit Sicherheit einen um 10 % höheren Anteil für das cis-Produkt, nämlich 62,9 %, erhalten. Entsprechend niedriger (37,4 %) liegt der Anteil des trans-Produkts. Berechnet man die Konkurrenzkonstante nach diesen korrigierten Daten, so erhält man K-Werte zwischen 4,5 und 5,25. Mit Bestimmtheit reagiert also trans-PM mit Mesylchlorid/TMA 4- bis 5,5-mal schneller als cis-PM. Für Versuche mit überschüssigem cis-Enamin würde demnach eine Stationärkonzentration von 5 % trans-PM ausreichen, um 20 bis 27 Teile trans-Vierring zu erhalten.

Ein Vergleich der Produkt-Ausbeuten zeigt überraschenderweise eine wesentlich geringere Abhängigkeit vom TMA-Überschuß als erwartet. Offenbar wird die Geschwindigkeit der Reaktion nicht allein vom Verhältnis Mesylchlorid/TMA und damit von der Bildung des schwer löslichen Addukts bestimmt, sondern in merklichem Umfang auch vom PM/TMA-Verhältnis. Dies läßt sich so deuten, daß bei großem TMA-Überschuß das tert. Amin zum Konkurrenten des Enamins wird, indem es Sulfen im Gleichgewicht unter Bildung von XVI abfängt und die Cycloaddition dadurch verlangsamt.

3.3 Versuche mit anderen Enaminen

Nachdem bei der Umsetzung von cis-PM mit Sulfen durch Variation der Versuchsbedingungen die Stereoselektivität auf über 90 % gesteigert werden konnte, sollte untersucht werden, wie sich andere Enamine unter diesen Bedingungen (in Toluol, + 10 °, 2- bis 4-facher TMA-Überschuß) verhalten.

3.3.1 cis-N-(1-Propenyl)piperidin

Anhand des NMR-Signals für das ß-H-Atom (τ = 5,58) kann man auf eine gegenüber cis-PM (τ = 5,5) mässig erhöhte Nukleo-

philie des cis-Piperidino-propens schließen. Sie rührt von der größeren Basizität des Piperidin-Restes her und dürfte sich in einer Beschleunigung sowohl der Cycloaddition als auch der H^+-Ionen-katalysierten Isomerisierung bemerkbar machen. Vom Ausmaß der Geschwindigkeitserhöhung für jede der beiden Reaktionen hängt es ab, ob die Stereoselektivität der Cycloaddition steigt oder fällt.

Umsetzung von cis-Piperidino-propen mit Mesylchlorid in Gegenwart von TMA bei + 10 °C in Toluol führte in 74 % Ausbeute zu einem Gemisch von cis- und trans-2-Methyl-3-piperidino-thietan-1,1-dioxid. Durch Chromatographieren an neutralem Al_2O_3 mit Benzol als Eluierungsmittel konnte reiner cis-Vierring (Schmp. 58 - 59 °C) erhalten werden. Die Stereoselektivität der Reaktion lag aber nur bei ca. 65 (± 5) %. Da kein Anstieg der Acylierung - sie lag unter 5 % d. Th. - festzustellen war, liegt dieses Ergebnis wohl allein in einer verstärkten Isomerisierung begründet.

3.3.2 cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin

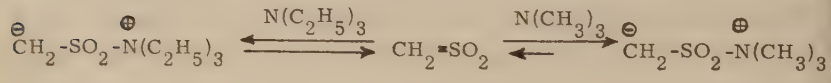
Bessere Voraussetzungen, die Isomerisierung zurückzudrängen, sind nach dem Ergebnis mit Piperidino-propen bei Enaminen mit verminderter Elektronendichte am ß-C-Atom zu vermuten. Die Reaktion von cis-N-Methyl-N-propenyl-anilin (τ -Wert des ß-H 5,12) mit CH_3SO_2Cl/TMA bei + 15 °C in Toluol ergab aber sehr wenig Vierring (< 20 %) ausschließlich in der trans-Form neben viel Enamin-Folgeprodukten. Temperatur-Erniedrigung auf 0 °C führte zu keiner Veränderung.

Überraschenderweise erhielt man dagegen bei Versuchen in Gegenwart von Et_3N (Toluol, 0 °C) in über 60 % Ausbeute Cycloaddukt. Der Konfigurationserhalt hing auch hier stark davon ab, wie man die Komponenten zusammengab. Bei Eintropfen von Mesylchlorid in die Lösung von cis-Enamin/Et_3N wurde 36 % Konfigurationserhalt, bei umgekehrter Verfahrensweise unter sonst gleichen Bedingungen dagegen 60 % ermittelt. Dies beweist, daß auch hier während der Reak-

tion cis, trans-Isomerisierung des Enamins stattfand und daß Reaktivität und cis, trans-Isomerisierung des Enamins einander nahezu parallel laufen.

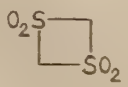
Worauf beruhen die gravierenden Unterschiede zwischen der Reaktion mit Et_3N und der mit TMA? Man darf annehmen, daß in beiden Fällen **nur freies Sulfen cycloaddiert.**

Die geringeren Ausbeuten in Gegenwart von überschüssigem TMA ließen sich dann auf verlangsamte Sulfen-Bildung zurückführen. Sie bewirkt, daß ähnlich den Versuchen zur Bestimmung der Konkurrenzkonstanten die sonst durch die Geschwindigkeit der HCl-Eliminierung kontrollierte Vierring-Bildung überwiegend oder ganz von der Geschwindigkeit der Cycloaddition bestimmt wird. Die Ausbeuteabnahme kann ihre Ursache nicht ausschließlich in der Bildung des schwer löslichen Mesylchlorid-TMA-Addukts haben, und es ist zu vermuten, daß Nebenreaktionen höhere Ausbeuten verhindern. Hierbei ist nicht auszuschließen, daß, wie bereits auf S. 40 diskutiert, Sulfen mit TMA in reversibler Reaktion das Sulfen-TMA-Addukt XIX bildet. Das Gleichgewicht sollte im Gegensatz zu Et_3N mehr auf der Seite des undissoziierten



XVII XVIII XIX

Produkts liegen. Die dadurch bedingte Konzentrationsabnahme an freiem Sulfen XVIII wäre dann Hauptgrund für die verminderte Cycloadditionsgeschwindigkeit. Die im Verlauf der Reaktion steigende Menge an Sulfen-TMA-Addukt könnte Nebenreaktionen begünstigen, indem das Amin-Addukt mit sich selbst, mit Sulfen oder mit Sulfochlorid weiterreagiert. Als Beweis dafür kann die Isolierung geringer Mengen von Sulfen-Dimerem XX [44] angesehen werden, die mit Et_3N nicht gefunden wurden.



XX

Die aus Mesylchlorid und Et_3N in Abwesenheit von Cycloadditionspartnern entstehenden Produkte wirken auf cis-Enamine stark isomerisierend und initiieren die Enamin-Kondensation. Gleiches gilt für die Produkte aus Mesylchlorid und TMA, was erklärt, daß nach der Reaktion mit N-Methyl-N-propenyl-anilin fast nur Folgeprodukte des Enamins nachgewiesen werden konnten.

3.3.3 cis-N-(1-Propenyl)aziridin

cis-Propenyl-aziridin (τ -Wert des ß-H 5,22) besitzt nach SAUER und PRAHL [63] eine außerordentliche Stabilität. Selbst 300-stündiges Erhitzen auf 110 °C oder Zusatz von Benzosäure bewirken keine Isomerisierung. Ein Versuch mit Mesylchlorid/Et_3N in Toluol bei Raumtemperatur zeigte aber bereits nach Zugabe von 1/8 der berechneten Mesylchloridmenge (Zutropfdauer 60 min) deutliche Verfärbung des ausgefallenen Et_3N-Hydrochlorids. Dies ist ein typisches Zeichen für eine direkte Reaktion von Sulfen mit Mesylchlorid infolge nicht glatt verlaufender Cycloaddition. Abtrennen des Niederschlags und Eindampfen der Toluol-Lösung erbrachte 4,2 g eines braunen, langsam kristallisierenden Öls, das nach dem IR- und NMR-Spektrum weder das erhoffte 2-Methyl-3-aziridino-thietan-1,1-dioxid noch das ß-C-Substitutionsprodukt 1-Aziridino-2-methansulfonyl-propen-(1) enthielt. Chromatographische Reinigung lieferte 1,2 g eines farblosen Kristallisats unbekannter Konstitution.

3.4 Versuche, ein Zwitterion abzufangen

Alle bisherigen Versuche zielten ausschließlich darauf ab, hohe Stereoselektivität der Cycloaddition zwischen Enamin und Sulfen zu erreichen. Stereospezifität allein wird aber als Beweis für einen Einstufen-Mechanismus als nicht ausreichend angesehen [13]. In der Literatur sind mehrere Beispiele bekannt, wo Cycloadditionen stereospezifisch oder stark stereoselektiv verlaufen +). Im Falle der stereospe-

---

+) vgl. [13] und dort zitierte Literatur

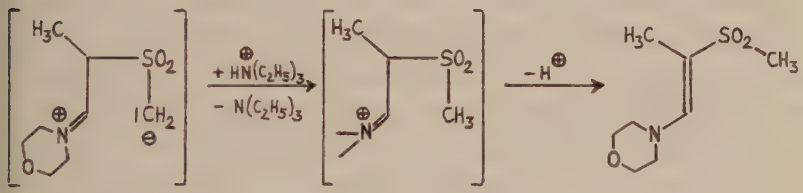
zifisch cycloaddierenden Chlorsulfonylisocyanate [2, 37] wurde aufgrund der starken Lösungsmittel-Abhängigkeit auf zweistufigen Reaktionsverlauf geschlossen [6]. Bisher gibt es aber kein Beispiel, wo Stereospezifität sowohl in unpolaren wie in polaren Lösungsmitteln bei gleichzeitig stark Lösungsmittel-abhängiger Reaktionsgeschwindigkeit gefunden wurde. So wäre durchaus denkbar, daß eine Reaktion in unpolaren Lösungsmitteln einstufig mit polarem Übergangszustand, in Lösungsmitteln hoher DK dagegen zweistufig erfolgt.

Nach den Ergebnissen von HUISGEN und OTTO [25] bei der Umsetzung von Pyrrolidino-isobuten mit Dimethylketen hat man sogar damit zu rechnen, daß Ein- und Zweistufen-Mechanismus in Lösungsmitteln jeder Polarität miteinander konkurrieren. Zweistufiger Reaktionsverlauf sollte aber dann ausgeschlossen sein, wenn die Cycloaddition stereospezifisch erfolgt und es unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen nicht gelingt, Hinweise auf ein intermediär auftretendes Zwitterion zu finden. Diese Auffassung wird durch die Tatsache gestützt, daß die den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln gehorchenden Cycloadditionen Morpholino-cyclohexen + Fumar- (Malein-)säure-diäthylester [58] und cis- bzw. trans-Propenyläther + Dehydrobenzol [12a, 68a, 75] über zwei Stufen erfolgen.

Während bei Keten-Enamin-Cycloadditionen sich das intermediär entstehende Zwitterion durch Bildung von 2 : 1- bzw. 3 : 1-Addukten zu erkennen gibt, sind mit Sulfen in keinem Fall analoge Produkte gefunden worden. Ein dipolares Intermediär-Produkt läßt sich aber allein aufgrund dieser Tatsache noch nicht ausschließen, da möglicherweise die Sulfen-Konzentration zum Abfangen des Zwitterions nicht ausreicht. Bei den folgenden Umsetzungen sollte daher eingehender auf ein Zwitterion geprüft werden.

3.4.1 Umsetzungen in Gegenwart von Tri-n-butylamin-hydrochlorid

Die Bildung des ß-C-Substitutionsproduktes IX läßt sich mit dem Abfangen des Zwitterions XII durch Protonen von gelöstem Hydrochlorid oder durch intramolekulare Wanderung von H^+ erklären. In beiden Fällen sollte durch lösliches Hydrochlorid die Ausbeute an offenkettigem Sulfon erheblich gesteigert werden.



Eine Umsetzung von cis-PM und Mesylchlorid mit n-Bu_3N als HCl-abspaltende Base und ein weiterer Versuch mit Et_3N in Gegenwart von in Toluol löslichem n-Bu_3N · HCl ergaben aber keine im NMR nachweisbare Acylierung. Mit n-Bu_3N erhielt man in ~20 % Ausbeute Vierring mit einem Konfigurationserhalt von ca. 20 % neben Enamin-Folgeprodukten, mit Et_3N und n-Bu_3N-Hydrochlorid dagegen nur noch sehr wenig ausschließlich trans-Cycloaddukt (< 10 %).

An einer NMR-Probe wurde ermittelt, daß katalytische Mengen von n-Bu_3N-Hydrochlorid cis-PM äußerst rasch isomerisieren und die Enamin-Kondensation stark begünstigen. Nach 10 min. bei Raumtemperatur war kein cis-PM mehr nachweisbar. Dies erklärt die niederen Cycloaddukt-Ausbeuten und den völligen bzw. überwiegenden Konfigurationsverlust.

Die Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Resultaten, die bei Versuchen in polaren Lösungsmitteln erhalten worden waren und wo ebenfalls keine der vermehrten Hydrochlorid-Löslichkeit entsprechende Steigerung an ß-C-Substitution festgestellt werden konnte (s. Tab. 4, S. 23).

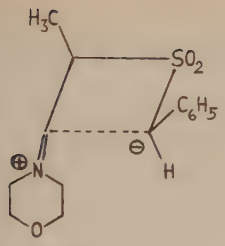
3.4.2 Umsetzungen mit substituiertem Mesylchlorid

Ersatz eines H-Atoms im Mesylchlorid durch Phenyl oder p-Nitrophenyl gibt einem im Verlauf der Cycloaddition gebildeten Zwitterion die Möglichkeit, seine Lebensdauer durch Delokalisierung der negativen Ladung beträchtlich zu erhöhen. Zu erwarten sind zunehmende Acylierung und sinkende Stereospezifität.

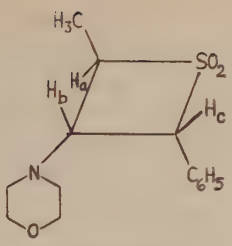
Bei Umsetzungen von cis-PM mit TMA als HCl-Acceptor in Toluol bei + 15 °C lag der Anteil an Acylierungsprodukt sowohl im Phenylmethansulfochlorid als auch mit p-Nitrophenyl-methansulfochlorid stets unter 6 % d. Th. Die Bestimmung des Konfigurationserhalts im Cycloaddukt wird durch das weitere Asymmetriezentrum am Vierring erschwert, da durch die erhöhte Isomerenzahl das NMR-Signal der zur Ermittlung des cis/trans-Verhältnisses herangezogenen Methylgruppe zusätzlich aufgespalten wird.
Wegen der Schwerlöslichkeit von 2-Methyl-3-morpholino-4-p-nitrophenyl-thietan-1, 1-dioxid konnte keine Konfigurationsanalyse durchgeführt werden. Im Falle von 2-Methyl-3-morpholino-4-phenyl-thietan-1, 1-dioxid, dargestellt aus cis-PM und Phenyl-methansulfochlorid/TMA, ließ sich der Konfigurationserhalt auf 75 (± 15) % schätzen.

Bei den Umsetzungen von trans-PM mit Phenyl-methansulfochlorid in Gegenwart von TMA bzw. Et_3N erhält man in beiden Fällen zwei stereoisomere Cycloadditionsprodukte im Verhältnis 3 : 1, die sich im NMR-Spektrum vor allem dadurch unterscheiden, daß das überwiegend gebildete Isomere für die N-benachbarten Methylenprotonen ein auffallend gespreiztes Multiplett von 8 Linien gegenüber von nur 3 für die O-benachbarten besitzt. Mit Kalium-tert.butylat läßt es sich glatt in das andere Isomere überführen, wo N- und O-benachbarte Protonen zueinander symmetrische Signale geben.

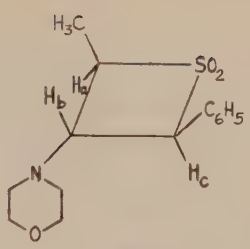
Somit kommt überraschend dem bevorzugt entstandenen, thermodynamisch instabileren Isomeren (77 Teile) Struktur XXIIa, dem anderen (23 Teile) Struktur XXIIb zu. Verliefe die Reaktion über eine dipolare Zwischenstufe XXI, so hätte man allein wegen sterisch bevorzugter Annäherung überwiegend mit der Bildung von XXIIb zu rechnen.



XXI



XXIIa

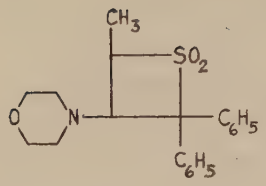


XXIIb

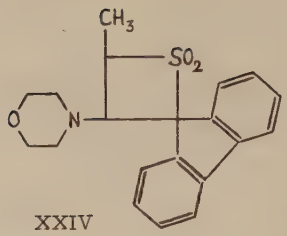
NMR-Daten (τ-Werte)

	$-CH_3$	H_a	H_b	H_c	$-C_6H_5$	$-CH_2N-$	$-CH_2O-$
XXIIa	8.40 d	5.56 m	6.98 m	4.70 m	2.55 m	7.77 m	6.54 m
XXIIb	8.39 d	5.76 m	7.07 m	4.80 m	2.60 s	7.63 m	6.36 m

Entgegen den Versuchsergebnissen sollte dann auch die Acylierungsmenge vom Substitutionsgrad des Sulfens abhängen. Dies ist aber nicht der Fall. So liefert PM mit Diphenyl-sulfen in 81 % und mit 9-Sulfonylfluoren in 74 % Ausbeute die entsprechenden Thietandioxide XXIII und XXIV [31]. In den Rohprodukten konnte in keinem Fall ß-C-Substitutionsprodukt nachgewiesen werden. Während jedoch der Diphenyl-Vierring XXIII gegen siedendes Methanol beständig ist, wird XXIV über ein Zwitterion geöffnet. Das bedeutet jedoch keineswegs, daß auch der Ringschluß zweistufig erfolgt. So konnte zwitterionische Ringöffnung an Cyclobutanonen beobachtet werden [11], deren Bildung durchaus einstufig erfolgt sein könne [24].



XXIII



XXIV

Fälle, in denen Cycloadditionen mit monosubstituierten Sulfenen zu stereoisomeren Produkten führten, sind schon längere Zeit bekannt. Beispielsweise erhält man bei der Reaktion von bicyclischen Enaminen mit Chlorsulfen (s. S. 10) ebenso wie bei der Umsetzung von Morpholino-buten und Benzyl-methansulfochlorid [64] jeweils zwei isomere Vierringe. Allerdings fehlen hier Angaben über die thermodynamische Stabilität der entstandenen Isomeren. Untersuchungen darüber wurden erst in jüngster Zeit angestellt [31]. Morpholino-cyclopenten und -hexen liefern mit Phenylsulfen, dargestellt sowohl aus Phenylmethansulfochlorid und Et_3N als auch als Phenyldiazomethan und Schwefeldioxid, jeweils zwei isomere Vierringsulfone, wobei im Falle des Morpholino-cyclohexens bevorzugt das thermodynamisch instabilere Cycloaddukt mit cis-ständigem Phenyl- und Morpholin-Rest gebildet wird. Katalytische Mengen K-tert.butylat in Pyridin liefern ein Gleichgewichtsgemisch von 22 : 78 Teilen zugunsten des trans-Produkts. Totale cis, trans-Isomerisierung ist hier aus sterischen Gründen nicht zu erwarten.

3.5 Mechanismus der Cycloaddition

Bei der Frage nach dem Mechanismus der Reaktion Enamin + Sulfen spielt die Bildung des offenkettigen ß-C-Substitutionsprodukts eine entscheidende Rolle, da hieran ein zweistufiger Reaktionsverlauf einfach zu erkennen ist. Bei fast allen Sulfen-Cycloadditionen wurden geringe Mengen Acylierungsprodukt gefunden [+], doch spre-

---

[+] vgl. auch [77]

chen folgende Tatsachen gegen die Annahme, daß Acylierungsprodukt und Vierring über dieselbe Zwischenstufe entstehen:

a) Bei der Reaktion von cis-PM mit Mesylchlorid in Gegenwart von überschüssigem Et_3N oder ÄDA gehen Konfigurationserhalt und Vierring-Ausbeute zurück, während die Acylierungsmenge konstant bleibt bzw. allenfalls geringfügig ansteigt. Dagegen verringert zunehmender TMA-Überschuß nicht nur die Ausbeute an Cycloaddukt, sondern - soweit es sich NMR-spektroskopisch erfassen läßt - auch die Menge an Acylierungsprodukt.

b) Gelöstes Hydrochlorid erhöht die Acylierung nicht.

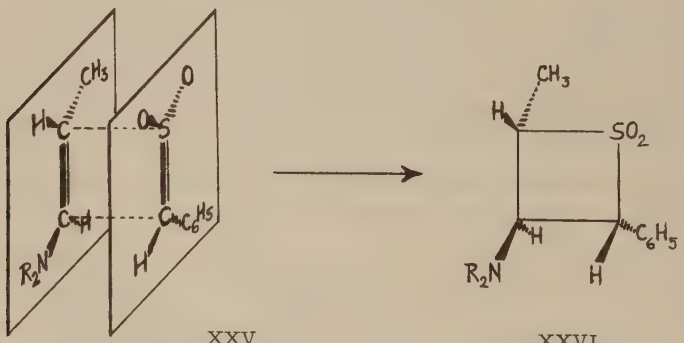
c) Substitution im Mesylchlorid durch Phenyl oder p-Nitrophenyl ist auf die ß-C-Substitution ohne Einfluß. Bei der Reaktion von PM mit Diphenylsulfen oder 9-Sulfonylfluoren (aus 9-Diazofluoren + SO_2) [31] ist im Rohprodukt IR-spektroskopisch keine Acylierung nachweisbar.

Als acylierendes Agens wirkt mit hoher Wahrscheinlichkeit Mesylchlorid selbst. Dafür spricht die Abnahme an ß-C-Substitution bei zunehmendem TMA-Überschuß und die auf entstandenes Cycloaddukt bezogene Erhöhung mit sinkender Temperatur (Tab. 7, S. 35). Während die Konzentration an freiem Sulfochlorid durch überschüssiges TMA erniedrigt wird, ist sie infolge verzögerter Sulfen-Bildung bei tiefer Temperatur erhöht.

Acylierende Eigenschaften könnten rein hypothetisch sowohl dem nicht bewiesenen Et_3N-Sulfen-Addukt als auch dem gleichfalls nicht nachgewiesenen Methansulfonyl-triäthylammoniumchlorid $[CH_3SO_2\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3Cl^{\ominus}]$ zukommen und als Ursache für die geringfügige und deshalb nicht sehr beweiskräftige Erhöhung an ß-C-Substitution bei steigendem Et_3N-Überschuß angesehen werden. Sulfen selbst kommt nicht in Frage, denn mit Abnahme der Stereoselektivität und der Vierring-Ausbeute hätte man unabhängig vom tert. Amin eine äquivalente Zunahme der Acylierung oder - falls Sulfen-Nebenreaktionen eine Rolle spielen - eine entsprechend geringere Menge an offenkettigem Sulfon finden müssen.

Da weder die Versuche mit löslichem Hydrochlorid noch die mit substituierten Mesylchloriden Hinweise für ein Zwitterion erbrachten und ferner Acylierung und Cycloaddition nicht voneinander abhängen, sind keine Argumente für eine Zweistufen-Reaktion vorhanden. Für eine Mehrzentren-Reaktion spricht demgegenüber, daß durch Variation der Versuchsbedingungen die Stereoselektivität der Reaktion cis-PM + Sulfen sukzessive auf 91,5 % erhöht werden konnte. Der Konfigurationserhalt stieg offenbar nur dann, wenn damit - in vielen Fällen nachweislich - eine langsamere cis,trans-Isomerisierung des Enamins einherging. Da mit großer Wahrscheinlichkeit die Isomerisierung durch gelöstes Hydrochlorid verursacht wird und dieses notwendigerweise während der Sulfen-Bildung entsteht, ist bei der Empfindlichkeit des cis-PM gegenüber Säurespuren Stereospezifität nicht zu erwarten.

Als wichtiger Hinweis für synchronen Reaktionsablauf ist die Bildung cis,trans-isomerer Vierringe aus Enamin und Phenylsulfen anzusehen. Nimmt man eine parallele Annäherung der Reaktanden gemäß XXV an, so sollte bei einstufigem Reaktionsverlauf bevorzugt ein Produkt (Phenyl- und Morpholin-Rest zueinander trans-ständig) entstehen (XXVI).



XXV XXVI

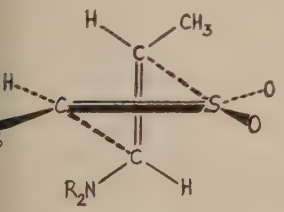
Anders dagegen, wenn man in Analogie zur Addition von Keten an Vinyläther für Sulfen-Cycloadditionen ebenfalls eine [2s+2a]-Reaktion zugrundelegt, wobei auch hier das Kumulen die antarafacial reagierende Komponente darstellen soll. Hier hat man jedoch erst zu prüfen, ob dies die Elektronenstruktur des Sulfens überhaupt gestattet [+].

[+] Da spektroskopische Daten fehlen, lassen sich darüber nur Vermutungen anstellen.

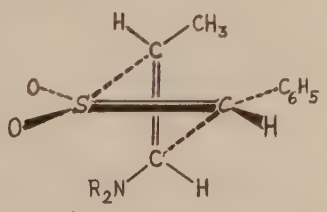
Nimmt man an, daß Kohlenstoff und Schwefel sp^2-hybridisiert sind, Sulfen also eben gebaut ist [54], dann werden die Doppelbindungen gebildet durch Überlappen der p-Orbitale an Kohlenstoff und Sauerstoff mit drei pd^2-Orbitalen am Schwefel, die durch Hybridisieren der p_z-, d_{xz}- und d_{yz}-Orbitale entstanden zu denken sind. Von den restlichen, unbesetzten d-Orbitalen wäre das d_{xy}-Orbital aufgrund seiner räumlichen Anordnung zu einer ähnlichen Wechselwirkung mit dem π-System des Enamins in der Lage wie das durch Aufrichten der C, O-Doppelbindung entstandene freie p-Orbital im Keten. Dem läßt sich entgegenhalten, daß der Energieinhalt von d-Orbitalen wesentlich über dem der p-Orbitale liegt.

Sieht man einmal von diesem Einwand ab, dann lassen sich für die Reaktion trans-PM + Phenylsulfen a priori vier räumlich verschiedene Übergangszustände XXVII - XXXI formulieren, die zu zwei isomeren Endprodukten XXXI und XXXII führen. Die Ebene des Enamin-Moleküls liegt dabei in der Zeichenebene, die des Sulfens dazu senkrecht. Aus sterischen Gründen dürften XXVIII und XXX kaum eine Rolle spielen. Nach dem Versuchsergebnis ist dann XXIX dreimal so häufig wie XXVII.

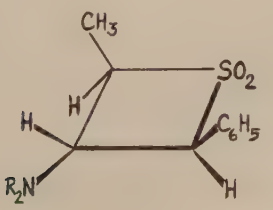
Aus der einsinnigen Orientierung der Reaktion folgt eine gewisse Polarität für den Übergangszustand. Die Bindungen werden demnach mit geringem zeitlichem Unterschied geschlossen.



XXVII

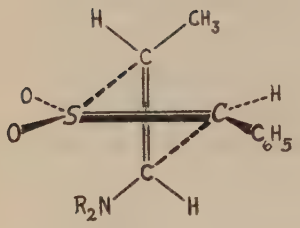


XXVIII

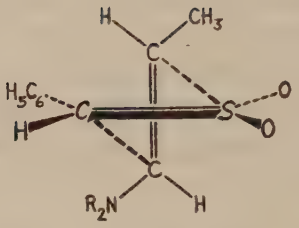


trans

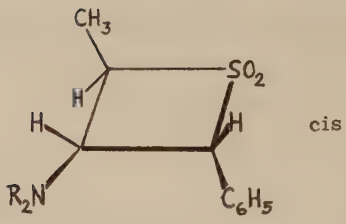
XXXI



XXIX



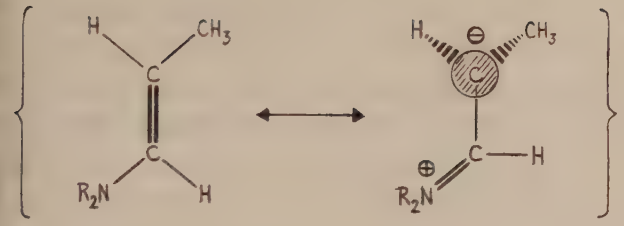
XXX



cis

XXXII

Nicht in dieses Bild scheint zu passen, daß trans-ß-Diäthylaminostyrol mit Phenylmethansulfochlorid/Et_3N ausschließlich 2, 4-Diphenyl-3-diäthylamino-thietan-1, 1-dioxid mit transständigem Amin- und Phenylrest liefert [10]. Dies könnte jedoch folgende Ursache haben: Das ß-C-Atom im trans-PM besitzt aufgrund der Mesomerie zwischen N und C, C-Doppelbindung partiellen sp^3-Charakter. Dadurch kommen Methylgruppe und ß-H-Atom etwas unterhalb der Papierebene zu liegen. Entsprechend ist einem von oben senkrecht zur C, C-Achse sich nähernden Molekül der Zugang erleichtert. Ersetzt man Methyl durch Phenyl, so



reicht die Mesomerie bis in den Phenylkern. Das C-Atom bleibt sp^2-ybridisiert und durch die zum Enamin-π-System ebene Einstellung des Phenylrestes wird dem Sulfen-SO_2 der Zutritt auf der Phenylseite so rschwert, daß die Reaktion vollständig über den sterisch günstigeren Übergangszustand XXVII abläuft. Das Versuchsergebnis würde damit iner [2s+2a]-Reaktion nicht widersprechen, allerdings bedarf es noch iner breiteren Variation der Substituenten, um endgültige Aussagen ber die Abhängigkeit der Übergangszustände von sterischen und elek-ronischen Einflüssen zu machen.

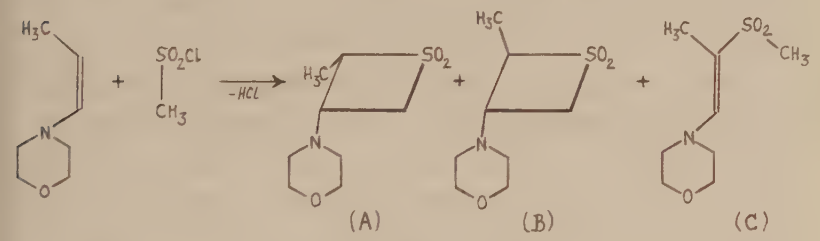
Nach den vorliegenden Ergebnissen ist zu schließen, daß die egiospezifisch erfolgende Cycloaddition von Sulfen und Phenylsulfen n Enamine eine synchron verlaufende Reaktion mit gewisser Polarität n Übergangszustand darstellt. Dieser Schluß ist jedoch nicht auf alle ulfen-Cycloadditionen zu übertragen. So wird zunehmende Stabilisie-ung der negativen Ladung auf der Sulfen-Seite und der positiven La-ung am Enamin-Teil den Mechanismus in Richtung Zweistufen-Reak-on verschieben. Bei der Addition von Diphenylsulfen und 9-Sulfonyl-uoren an Enamine könnte man den einstufigen Verlauf noch bevorzu-en, da in den meisten Fällen Acylierung erst nach erfolgtem Ring-chluß nachgewiesen wurde. Die in der Reihe Phenyl< Diphenyl< Di-henylen (Fluoren) ansteigende Tendenz, vom Vierring zum offenen ulfon überzugehen, deutet aber auf eine zunehmende Energie-Senkung es polaren Übergangszustands. Sie reicht jedoch offenbar noch nicht us, den Ring auch zweistufig zu schließen.

Die Grenze zwischen Mehrzentren- und Zwitterionen-Mechanismus scheint bei Reaktionen acylierbarer Enamine mit Mesylsulfen überschritten zu sein. Hier werden nur die ß-C-Substitutionsprodukte gefunden. Allerdings ist Cycloaddition mit nachfolgender Ringöffnung nicht ausgeschlossen. Dagegen kommt es mit den die positive Ladung weniger stabilisierenden Enoläthern wieder zur Vierring-Bildung. cis- und trans-Butenyl-butyläther reagieren mit dem Mesylsulfen-TMA-Addukt in Benzol bei 50 °C stereospezifisch [45]. Acylierung konnte nicht nachgewiesen werden.

Einen Wechsel des Reaktionsmechanismus muß man auch bei Umsetzungen von Sulfen mit Keten-N,N-acetalen in Erwägung ziehen. Neben Thietan-dioxiden werden beträchtliche Mengen an Acylierung gefunden [14, 15, 47, 48]. Auch hier ist noch ungewiß, ob Acylierung direkt oder über eine zwitterionische Ringöffnung des primär gebildeten Thietan-dioxids erfolgt. Erst nach Klärung dieser Frage ist eine Entscheidung für oder wider Mehrzentren-Reaktion zu treffen.

4. ZUSAMMENFASSUNG

trans-N-(1-Propenyl)morpholin liefert mit Mesylchlorid in Gegenwart von tert. Aminen wie Trimethylamin (TMA), Triäthylamin (Et_3N) oder Äthyldiisopropylamin (ÄDA) in stereospezifischer Reaktion trans-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1, 1-dioxid (B) (Ausb. 90 %). Mit cis-N-(1-propenyl)morpholin erhält man dagegen in nahezu gleicher Ausbeute neben dem erwarteten cis-Vierring (A) auch das thermodynamisch stabilere trans-Produkt (B). Daneben entstehen in beiden Reaktionen geringe Mengen (4 - 6 % d. Th.) 1-Morpholino-2-methansulfonyl-propen-(1) (C).



Durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen konnte die Stereoselektivität der Reaktion von cis-Propenyl-morpholin mit Sulfen auf 91,5 Prozent gesteigert werden. Sie variiert stark mit dem Lösungsmittel, der Temperatur sowie Art und Menge des eingesetzten tert. Amins. Ursache ist eine bereits vor der Cycloaddition mit Sulfen erfolgende cis, trans-Isomerisierung des gegen Säurespuren äußerst empfindlichen cis-Enamins.

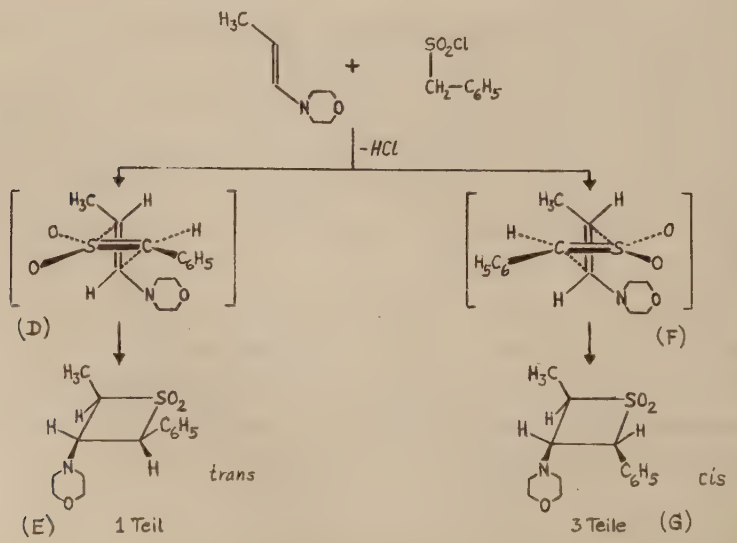
Die Isomerisierung wird durch gelöstes tert. Amin-Hydrochlorid ausgelöst. Dabei ist weniger die Gleichgewichtskonzentration, als vielmehr die während der Sulfenbildung erhöhte Momentankonzentration ausschlaggebend. Die Isomerisierungsgeschwindigkeit nimmt mit der Temperatur und dem Lösungsmittel in der Reihe Toluol, Äther, THF zu.

Bei den Hydrochloriden steigt sie in der Reihenfolge Trimethylamin, Triäthylamin, Äthyl-diisopropylamin, Tri-n-butylamin. Entsprechend beobachtet man abnehmenden Konfigurationserhalt (TMA 91, 5 %, Et_3N 85 %, ÄDA 54 % und n-Bu_3N ~ 20 %). Steigender Überschuß an Triäthyl- und Äthyl-diisopropylamin bewirkt sowohl Abnahme des Konfigurationserhalts als auch der Cycloaddukt-Ausbeuten. Trimethylamin-Überschuß vermindert dagegen nur die Ausbeute. Die Ursachen werden diskutiert.

Variation der Enamine bringt bezüglich der Stereoselektivität gegenüber Morpholino-propen keine Vorteile. Größere Stabilität der cis-Enamine bedingt schlechtere Reaktivität und umgekehrt.

Mesomeriefähige Substituenten (Phenyl und p-Nitrophenyl) im Sulfochlorid führen weder zu einer höheren Ausbeute an ß-C-Substitutionsprodukt (C), noch läßt sich mit löslichem Hydrochlorid ein potentielles Zwitterion abfangen. Die geringen Mengen an Acylierung entstehen danach in einer von der Cycloaddition unabhängigen Reaktion.

Aus trans-Propenyl-morpholin und Phenylmethansulfochlorid / Et_3N oder TMA bilden sich zwei isomere Cycloadditionsprodukte (E bzw. G), wobei das thermodynamisch instabilere (G) mit cis-ständigem Morpholin- und Phenylrest bevorzugt gebildet wird. Dies kann nur mit zwei räumlich verschiedenen Übergangszuständen (D bzw. F) einer [2s+2a]-Reaktion befriedigend erklärt werden.



Nach den vorliegenden Ergebnissen stellt die Cycloaddition von Sulfen mit Enaminen mit großer Wahrscheinlichkeit eine Synchronreaktion dar, deren regiospezifischer Verlauf auf eine gewisse Polarität im Übergangszustand schließen läßt.

5. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer von PERKIN-ELMER (Infracord Modell 137 NaCl), die NMR-Spektren mit dem VARIAN-Spektrometer A-60 A aufgenommen.

5.1 Darstellung der trans-Enamine

5.1.1 trans-N-(1-Propenyl)diäthylamin

147 g (2,01 Mol) Diäthylamin und 120 g (0,87 Mol) Kaliumcarbonat wurden unter Rühren und Kühlen langsam mit 50 g (0,86 Mol) Propionaldehyd versetzt, so daß die Temperatur - 6 °C nicht überstieg. Danach wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt.

Nach Abtrennen vom Kaliumcarbonat wurde über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Man erhielt 55,9 g (57,5 %) trans-N-(1-Propenyl)-diäthylamin. Sdp.$_{97}$: 66,5 - 68,5 °C; n_D^{20} = 1,4437.

IR (in Substanz): 1660 cm^{-1} (C = C); 967 cm^{-1} (- CH = CH - trans)

5.1.2 trans-N-(1-Propenyl)piperidin

Unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz wurden zu der Mischung von 187 g (2,2 Mol) Piperidin und 138 g (1,0 Mol) K_2CO_3 58 g (1,0 Mol) Propionaldehyd getropft und über Nacht nachgerührt. Vom K_2CO_3 wurde abgesaugt und das Filtrat einer Zersetzungsdestillation bei 120 °C unterworfen. Der Druck wurde mittels eines Manostaten so eingeregelt, daß das Piperidin zwischen 50 °C und 60 °C abdestillierte. Die Hauptmenge des Enamins ging bei 92 - 95 °C / 63 Torr über. Redestillation im Wasserstrahlvakuum lieferte 102 g (81,5 %) trans-N-(1-Propenyl)-piperidin.
Sdp.$_{12}$: 53 - 55 °C; n_D^{20} = 1,4817.

NMR (in Substanz): 4, 1 - 4, 45 dqa [+], 1 H (=CH-N); 5, 5 - 6, 1 dqa, 1 H (H_3C-CH=); 7, 15 - 7, 6 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8, 3 - 8, 7 m, dd [++], 9 H ($(CH_2)_3$, CH_3).

5.1.3 trans-N-(1-Propenyl)morpholin

Auf die oben beschriebene Weise wurden 225 g (2, 58 Mol) Morpholin, 140 g (1, 02 Mol) K_2CO_3 und 60 g (1, 03 Mol) Propionaldehyd umgesetzt. Nach Destillation im Wasserstrahlvakuum erhielt man 93 g (71 %) trans-N-(1-Propenyl)morpholin als farblose Flüssigkeit. Sdp.$_{13}$: 58 - 60 °, Sdp.$_{0.4}$: 22, 5 - 23, 5 °, n_D^{20} = 1, 4800.

IR (in Substanz): 1675 cm^{-1} (C=C), 948 cm^{-1} (-CH=CH- trans)

NMR (in Substanz): 4, 05 - 4, 45 dqa, 1 H (=CH=N); 5, 4 - 6, 0 dqa, 1 H (H_3C-CH=); 6, 3 - 6, 55 m, 4 H (H_2C-OCH_2); 7, 2 - 7, 5 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8, 3 - 8, 5 dd, 3 H (CH_3).

5.2 Darstellung der N-Allylamine

5.2.1 N-Allylmorpholin

In Anlehnung an die Vorschrift von COPE [7] erhielt man aus 236 g (2, 70 Mol) Morpholin und 165 g (1, 37 Mol) Allylbromid in 300 ccm Benzol 125, 2 g (72 %) N-Allylmorpholin. Sdp.: 153 - 156 °, n_D^{20} = 1, 4583.

NMR (in Substanz): 3, 8 - 4, 5 m, 1 H (=CH-); 4, 6 - 5, 05 m, 2 H (CH_2=); 6, 25 - 6, 5 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 6, 95 - 7, 15 dt [+++], 2 H (-CH_2-); 7, 55 - 7, 85 m, 4 H (CH_2-N-CH_2).

5.2.2 N-Allylpiperidin

Aus 400 g (4, 7 Mol) Piperidin und 265 g (2, 2 Mol) Allylbromid

---

[+] dqa = doppeltes Quartett

[++] dd = doppeltes Dublett

[+++] dt = doppeltes Triplett

wurden 176 g (64 %) N-Allylpiperidin erhalten. Sdp.$_{14}$: 40 - 41 °, n_D^{20} = 1.4588.

NMR (in Substanz): 3,8 - 4,55 m, 1 H (=CH-); 4,7 - 5,2 m, 2 H (CH_2=); 7,0 - 7,3 m, 2 H (-CH_2-); 7,5 - 7,85 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,3 - 8,75 m, 6 H ((CH_2)$_3$).

5.2.3 N-Methyl-N-allylanilin

80,0 g (0,76 Mol) N-Methylanilin lieferten mit 44,7 g (0,37 Mol) Allylbromid nach Destillation 33,2 g (61 %) N-Methyl-N-allylanilin als farblose Flüssigkeit. Sdp.$_{15}$: 103 - 106 °.

NMR (in Substanz): 2,65 - 3,5 m, 5 H (C_6H_5); 3,95 - 4,6 m, 1 H (=CH-) 4,75 - 5,2 m, 2 H (CH_2=); 6,25 - 6,45 dt, 2 H (-CH_2-); 7,33 s, 3 H (CH_3).

5.2.4 N-Allyl-aziridin [8]

43,0 g (1,0 Mol) Aziridin wurden in 300 ccm Nitrobenzol in Gegenwart von 100 g gepulvertem NaOH mit 121,0 g (1,0 Mol) Allylbromid umgesetzt. Nach Destillation erhielt man 25,0 g (30,6 %) Allyl-aziridin. Sdp. 78 - 79 °.

NMR (in Substanz): 3,7 - 4,4 m, 1 H (=CH-); 4,55 - 5,1 m, 2 H (CH_2=); 7,15 - 7,4 dt, 2 H (-CH_2-); 8,3 - 8,5 m, 2 H und 8,9 - 9,1 m, 2 H (Aziridin).

5.3 Darstellung der cis-Enamine

5.3.1 cis-N-(1-Propenyl)morpholin

53,8 g (42,3 mMol) N-Allylmorpholin wurden mit 8,0 g (7,1 mMol) Kalium-tert.butylat in 80 ccm DMSO 60 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Destillation des Reaktionsgemisches über eine Füllkörperkolonne im Ölvakuum ergab 43,0 g (80 %) reines cis-N-(1-Pro-

penyl)morpholin mit ca. 10 % DMSO vom Sdp. $_{0,4}$ 14 °. Zur Abtrennung des DMSO schüttelte man mehrmals mit wenig eiskalter 10%iger NaOH und trocknete anschließend über festem Kaliumhydroxid.

IR (in Substanz): 1660 cm^{-1} (C=C), 1420 cm^{-1} und 728 cm^{-1} (-CH=CH- cis)

NMR (in Substanz): 4,4 - 4,7 dqa, 1 H (=CH-N); 5,2 - 5,75 dqa, 1 H (CH_3-CH=); 6,25 - 6,55 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 7,15 - 7,4 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,3 - 8,5 dd, 3 H (CH_3).

5.3.2 cis-N-(1-Propenyl)piperidin

Aus 56,0 g (44,8 mMol) Allylpiperidin erhielt man mit 2,3 g (2,05 mMol) Kalium-tert.butylat in 70 ccm DMSO nach 4 Tagen Reaktionszeit, Waschen mit 10%iger NaOH, Trocknen und anschließender Destillation 40,0 g (71,4 %) N-(1-Propenyl)piperidin mit einem cis/trans-Verhältnis von 86 : 14. Sdp. $_{13}$: 44 - 47 °.

NMR (in Substanz): 4,4 - 4,7 dqa, 1 H (=CH-N); 5,3 - 5,85 dqa, 1 H (CH_3-CH=); 7,15 - 7,5 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,25 - 8,65 m, dd, 9 H ((CH_2)$_3$), CH_3).

5.3.3 cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin

52,0 g (35,4 mMol) N-Methyl-N-allylanilin wurden in 150 ccm fl. Ammoniak bei - 70 ° mit Kaliumamid, in situ dargestellt aus 3,0 g Kalium, über Nacht isomerisiert. Nach Abdampfen des NH_3 destillierte man im Ölvakuum. Die Ausbeute betrug 43,9 g (84,5 %) bei einem cis/trans-Verhältnis von 90 : 10. Sdp. $_{0,6}$: 60 - 62 °.

NMR (in Substanz): 2,65 - 3,45 m, 5 H (C_6H_5); 3,9 - 4,2 dqa, 1 H (=CH-N); 4,85 - 5,4 dqa, 1 H (CH_3-CH=); 7,15 s, 3 H (N-CH_3); 8,35 - 8,65 dd, 3 H (=HC-CH_3).

5.3.4 cis-N-(1-Propenyl)aziridin

16,3 g (20,6 mMol) Allylaziridin ließ man zusammen mit 2,3 g (2,05 mMol) Kalium-tert.butylat in 23 ccm DMSO 30 h bei Raumtemperatur rühren. Destillation im Wasserstrahlvakuum lieferte 13,05 g (80 %) N-(1-Propenyl)aziridin mit einem cis/trans-Verhältnis von 94 : 6. Sdp.$_{12}$: - 6 °, n_D^{20} = 1.4438.

NMR (in Substanz): 4,3 - 4,55 dqa, 1 H (=CH-N); 4,95 - 5,5 dqa, 1 H (H_3C-CH=); 8,2 - 8,45 s, dd, 9 H (-N(CH_2)$_2$, CH_3).

5.4 Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses bei Enaminen

Das Verhältnis cis/trans-Enamin wurde in allen Fällen NMR-spektroskopisch ermittelt. Bei N-(1-Propenyl)morpholin wurde das Signal des α-ständigen Olefin-Protons (τ = 4,23 für trans- bzw. τ = 4,53 für cis-PM) zur Bestimmung herangezogen. Es besteht aus einem Dublett (Kopplung mit dem benachbarten H-Atom), wobei beide Linien durch Wechselwirkung mit der allylischen Methylgruppe nochmals zum Quartett aufspalten. Da der rechte, bei höherem Feld gelegene Dublett-Teil des trans- und der linke des cis-Enamins ineinanderfallen, mußte der Anteil an trans-PM aus dem experimentell bestimmbaren Integrationswert des linken Dublett-Teils errechnet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß aufgrund von Wechselwirkungen höherer Ordnung die Intensitäten für linken und rechten Teil des Dubletts verschieden sind. Wie am reinen trans-PM ermittelt wurde, verhalten sie sich wie 7,5 : 9,5 (links/rechts). Bei für linken Dublett-Teil gegebenem Integrationswert läßt sich mit diesem Verhältnis der zugehörige Wert für den rechten Teil berechnen. Die Summe beider Werte in Beziehung gesetzt zum Gesamtintegral für die α-H-Atome von cis- und trans-PM (= 100 %) ergibt den Prozentgehalt an trans-N-(1-Propenyl)morpholin.

Gleichermaßen wurde bei N-(1-Propenyl)piperidin verfahren, da auch hier die α-H-Signale von cis- (τ = 4,55) und trans-Enamin (τ = 4,29) ineinanderfallen. Das Verhältnis von linkem/rechtem Dublett-Teil für das α-H des trans-Piperidino-propen betrug 7,5 : 10.

Im Gegensatz dazu ließ sich im N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin das α-Proton des cis-Enamins (τ = 4, 06) direkt integrieren. Der erhaltene Wert lieferte bezogen auf das Gesamtintegral über das Signal der ß-Wasserstoff-Atome von cis- und trans-N-Methyl-anilinopropen zwischen τ = 4, 85 und τ = 5, 7 (= 100 %) das gewünschte cis/trans-Verhältnis.

Im N-(1-Propenyl)aziridin sind die α-H-Dubletts von cis- (τ = 4, 43) und trans-Enamin (τ = 4, 0) genügend weit voneinander entfernt, so daß in diesem Fall die Integration direkt das cis/trans-Verhältnis im Enamin wiedergab.

5.5 Sulfochloride

Methansulfonsäurechlorid ist im Handel erhältlich. Phenyl-methan-sulfochlorid wurde nach JOHNSON und AMBLER [26] aus Natriumbenzyl-sulfonat und Phosphorpentachlorid, p-Nitrophenyl-methan-sulfochlorid nach SPRAGUE und JOHNSON [65] durch chlorierende Oxydation von S-p-Nitrobenzyl-isothiuroniumchlorid dargestellt.

5.6 Reaktionen der trans-Enamine mit prim. Sulfochloriden in Gegenwart von tert. Aminen

Allgemeine Arbeitsweise:

In einer ausgeheizten und mit Reinstickstoff gefüllten Apparatur wurde unter Rühren zu der vorgelegten Lösung von Enamin (meist 15 mMol in 75 ccm abs. Lösungsmittel) und Et_3N, ÄDA bzw. der drei- bis fünffachen Menge TMA die Sulfochlorid-Lösung (14 - 15 mMol in 75 ccm LM) innerhalb von 40 - 50 min eingetropft. Nach dem Nachrühren (durchschnittlich 1 - 3 h) wurde folgendermaßen aufgearbeitet:

Methode A (immer dann angewandt, wenn auf ß-Acylierung geprüft wurde): Nach Abtrennen des ausgefallenen Hydrochlorids wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei + 30 bis

40 °C abgezogen und das zurückbleibende Rohprodukt direkt spektroskopisch untersucht.

Methode B (sauer-neutrale Aufarbeitung [+]): Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 ccm (bei Versuchen mit überschüssigem Enamin oder tert. Amin entsprechend mehr) 4 n HCl versetzt und 3 - 4 Stunden kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, 2 mal mit Äther gewaschen und anschließend mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert. Ausschütteln mit Chloroform und Abdampfen des Lösungsmittels lieferte im allgemeinen wenig verunreinigte Rohprodukte.

5.6.1 Umsetzung von trans-N-(1-Propenyl)diäthylamin mit Mesylchlorid/Et_3N

6 g (53,1 mMol) trans-Diäthylamino-propen ergaben mit 6,05 g (53,0 mMol) Mesylchlorid in Gegenwart von 5,45 g (54,0 mMol) Et_3N bei Raumtemperatur in Äther nach sauer-basischer Aufarbeitung 5,15 g (51 %) 2-Methyl-3-diäthylamino-thietan-1,1-dioxid als hellgelbes Öl.

Analyse (als Pikrat): $C_8H_{17}NO_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ MG 420,33

Ber.:	C 40,00	H 4,80	N 13,33	O 34,26	S 7,61
Gef.:	C 40,14	H 5,03	N 13,13	O 34,43	S 7,32

IR (in Substanz): 1140 und 1320 cm^{-1} (SO_2)

5.6.2 Umsetzung von trans-N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid/Et_3N

In Toluol bei + 15 °C erhielt man aus 1,9 g (14,95 mMol) Enamin, 1,6 g (15,85 mMol) Et_3N und 1,7 g (14,9 mMol) Mesylchlorid 2,9 g (95 %) 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid als sterisch einheitliches Produkt. Schmp. (aus Methanol): 106 - 107 °C.

[+] Im Gegensatz zur sauer-basischen Aufarbeitung mit 6 n NaOH, die bei den ersten Versuchen angewandt wurde.

Analyse: $C_8H_{15}NO_3S$ MG 205,21

Ber.:	C 46,82	H 7,37	N 6,83	O 23,39	S 15,59
Gef.:	C 46,83	H 7,30	N 6,90	O 23,98	S 15,31

IR (in KBr): 1120 und 1325 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 5,5 - 6,15 m, 3 H (CH_2-SO_2, H_3C-CH-SO_2); 6,2 - 6,4 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 7,15 - 7,7 m, 5 H (-CH-N, CH_2-N-CH_2); 8,6 - 8,7 d, 3 H (CH_3).

5.6.3 Umsetzungen von trans-N-(1-Propenyl)morpholin mit Phenylmethansulfochlorid/TMA bzw. Et_3N

1,9 g (14,95 mMol) trans-PM wurden in Gegenwart von 2,65 g (45,0 mMol) TMA mit 2,85 g (15,0 mMol) Phenylmethansulfochlorid in 150 ccm Toluol bei + 10 °C zur Reaktion gebracht. Nach 1,5 h beendete man die Umsetzung durch Zugabe von 200 ccm 1 n HCl und rührte zur Hydrolyse nicht umgesetzter Ausgangsprodukte noch 3,5 h bei Raumtemperatur.

Die Phasen wurden getrennt und die wässrige 4 mal mit 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Toluol- und Äther-Auszüge wurden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Man erhielt 2,15 g (51,3 %) eines kristallisierenden Produkts, das laut NMR noch 10 % Verunreinigungen enthielt. Der Rest bestand aus 2-Methyl-3-morpholino-4-phenyl-thietan-1,1-dioxid mit ausschließlich cis-ständigem Phenyl- und Morpholin-Rest. Schmp. (aus i-Propanol): 126 °C.

IR (in KBr): 1490 cm^{-1} (Phenyl), 1300 und 1125 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 4,55 - 4,8 dd, 1 H (C_6H_5-CH-SO_2); 5,25 - 5,85 m, 1 H (H_3C-CH-SO_2); 6,4 - 6,7 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 6,8 - 7,15 m, 1 H (CH-N); 7,45 - 8,15 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,3 - 8,5 d, 3 H (CH_3).

Analyse: $C_{14}H_{19}NO_3S$ MG 281,3

Ber.:	C 59,77	H 6,81	N 4,98	O 17,06	S 11,38
Gef.:	C 59,99	H 6,65	N 4,95	O 17,12	S 11,46

Nach Neutralisieren der wässrigen Phase konnten durch Extraktion mit 3 x 30 ccm Methylenchlorid weitere 1,85 g (44,0 %) Vierring isoliert werden, die nach dem NMR-Spektrum bezüglich des Morpholin- und Phenylrestes aus einem Gemisch von 58 Teilen cis- und 42 Teilen trans-Cycloaddukt bestanden. Man löste in verd. Methanolat-Lösung, ließ über Nacht stehen und verdünnte dann mit Wasser. Dabei fiel quantitativ trans-2-Methyl-3-morpholino-4-phenyl-thietan-1,1-dioxid in Form feiner Nadeln an. Schmp. 155 - 156 °.

IR (in KBr): 1500 cm^{-1} (Phenyl), 1310 und 1135 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 4,7 - 4,95 m, 1 H (C_6H_5-CH-SO_2), 5,5 - 6,05 m, 1 H (H_3C-CH-SO_2); 6,2 - 6,5 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 6,9 - 7,25 m, 1 H (CH-N); 7,5 - 7,8 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,3 - 8,5 d, 3 H (CH_3).

Die folgenden Versuche wurden in analoger Weise durchgeführt. Jedoch wurde nicht mit verd. Salzsäure abgestoppt, sondern die Rohprodukte durch einfaches Abtrennen des Hydrochlorids und Eindampfen der Lösung isoliert. Erst zur Ausbeute-Bestimmung wurde sauer-neutral aufgearbeitet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Umsetzung von trans-PM mit Phenylmethansulfochlorid in Abhängigkeit vom tert. Amin-Überschuß

T °C	Verhältnis PM : tert. Amin : SC [+)]	ß-Substitution (%) [++)]	Prod.-Verhältnis cis : trans [+++)]	Ausbeute (% d. Th.)
mit Et_3N				
+ 10	1 : 1,05 : 1	nicht nachweisb.	77 : 23	85
+ 10	1 : 10 : 1	8	3 : 1	
mit TMA				
+ 10	1 : 3,3 : 1	5	76 : 24	89
+ 10	1 : 25 : 1	nicht nachweis.	78 : 22	25

[+)] SC = Phenylmethansulfochlorid

[++)] bezogen auf erhaltenen Vierring = 100 %

[+++)] bezüglich Morpholin- und Phenylrest

5.6.4 Umsetzung von trans-N-(1-Propenyl)morpholin mit p-Nitrophenyl-methansulfochlorid/TMA

Zu 1,85 g (14,6 mMol) trans-PM ließ man in Gegenwart von 3,95 g (67,0 mMol) TMA in 75 ccm abs. Toluol bei + 10 °C innerhalb von 45 min 3,4 g (14,6 mMol) p-Nitrophenyl-methansulfochlorid in 75 ccm Toluol bei Raumtemperatur tropfen. Über Nacht wurde weitergerührt, dann das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen. Zur Abtrennung des TMA · HCl wurde mit dest. H_2O digeriert. Zurück blieben 4,25 g (92,1 %) kristallines, gelbgefärbtes 2-Methyl-3-morpholino-4-p-nitrophenyl-thietan-1,1-dioxid. Eine Probe wurde aus i-Propanol umkristallisiert. Schmp. 170,5 - 171,5 °C (Zers.)

Analyse: $C_{14}H_{18}N_2O_5S$ MG 326,3

Ber.:	C 51,53	H 5,56	N 8,59	O 24,54	S 9,78
Gef.	C 51,71	H 5,61	N 8,43	O 24,56	S 9,89

IR (in KBr): 1610 cm^{-1} und 1515 cm^{-1} (Phenyl), 1315 und 1130 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 1,6 - 2,6 m, 4 H (C_6H_4); 4,6 - 4,9 m, 1 H ($-C_6H_4-\underline{CH}-SO_2$); 5,4 - 6,0 m, 1 H ($H_3C-\underline{CH}-SO_2$); 6,2 - 6,5 m, 4 H ($CH_2-O-CH_2$); 6,85 - 7,25 m, 1 H (CH-N); 7,5 - 7,8 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,25 - 8,5 d, 3 H (CH_3).

5.6.5 Umsetzung von trans-N-(1-Propenyl)piperidin mit Mesylchlorid/TMA

1,8 g (14,4 mMol) trans-Piperidino-propen, 3,95 g (67,0 mMol) TMA und 1,65 g (14,5 mMol) Mesylchlorid ergaben in Toluol bei + 10 °C nach sauer-neutraler Aufarbeitung 2,05 g (70,0 %) 2-Methyl-3-piperidino-thietan-1,1-dioxid als braungelbes Öl.

NMR (in $CDCl_3$): 5,5 - 6,2 m, 2 H (CH_2-SO_2); 7,2 - 7,85 m, m, 5 H (CH_2-N-CH_2, CH-N); 8,25 - 8,65 m, d, 9 H ($(CH_2)_3$, CH_3).

5.6.6 Umsetzungen von trans-N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid in Gegenwart von überschüssigem Et_3N

In einer Parallelversuchsreihe wurden jeweils 1,9 g (14,95 mMol) trans-PM mit 1,7 g (15,1 mMol) Mesylchlorid in 150 ccm Toluol bei + 10 °C umgesetzt in Gegenwart steigender Mengen Et_3N. Die Ergebnissen sind in Tab. 8, S. 36 zusammengefaßt.

Die spektroskopischen Daten von 1-Morpholino-2-methansulfonyl-propen-(1) wurden im Gemisch mit 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid ermittelt.

IR (in KBr): 1640 cm^{-1} (C=C), 1310 und 1140 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 2,85 - 2,95 qa, 1 H (=CH-N); 6,15 - 6,35 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 6,5 - 6,7 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 7,9 d, 3 H (CH_3).

DNPH: Schmp. (aus Äthanol): 190 - 192 °C

5.7 Bestimmung der Sulfen-Bildungsgeschwindigkeit

Jeweils 4,85 g (38,2 mMol) trans-N-(1-Propenyl)morpholin wurden mit 4,35 g (38,2 mMol) Mesylchlorid in Anwesenheit von 4,05 g (40,1 mMol) Et_3N bzw. 3,95 g (67,0 mMol) TMA in Parallel-Ansätzen in Toluol, Äther und THF bei verschiedenen Temperaturen wie folgt umgesetzt: Zu der auf die Reaktionstemperatur gebrachten Lösung von trans-PM und tert. Amin in 100 ccm Lösungsmittel ließ man innerhalb von 15 sec die gleichtemperierte Mesylchlorid-Lösung (50 ccm) fließen, rührte 15 min nach und stoppte dann durch Zugabe von 70 ccm 4 n HCl ab. Danach wurde sauer-neutral aufgearbeitet.

Tabelle 13: T-Abhängigkeit der Cycloaddukt-Ausbeute für die Reaktion von trans-PM mit Mesylchlorid

Lösungsmittel	Temp. °C	Ausbeute (% d. Th.)
mit Et_3N		
Toluol	- 52/- 49	13,8
	- 32/- 30	42,4
	- 10/- 8	67,8
	+ 10/+ 16 +)	84,0
Äther	- 51/- 47	1,9
	- 30/- 32	3,6
	- 11/- 9	21,7
	+ 9/+ 11	56,0
THF	- 51/- 49	14,8
	- 29/- 28	58,3
	- 11/- 8	83,0
	+ 10/+ 20 +)	62,0
mit TMA		
Toluol	+ 10/+ 15 +)	87,0
THF	+ 10/+ 18 +)	58,2

+) Kurzfristiger T-Anstieg beim Zusammengeben der Komponenten.

5.8 Umsetzungen von cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit Mesylchlorid/tert. Amin

5.8.1 In Äther

5.8.1.1 Sauer-basisch aufgearbeitete Ansätze

Zu der vorgelegten Lösung von 7,9 g (62,3 mMol) cis-N-(1-Propenyl)-morpholin +) und 7,4 g (73,3 mMol) Et_3N in 100 ccm Äther wurde

+) Bei Umsetzungen mit cis-Enaminen wurde jeweils vor Reaktionsbeginn

innerhalb von 40 - 50 min die Lösung von 6,1 g (53,5 mMol) Mesylchlorid in 50 ccm Äther bei Temperaturen zwischen - 70 und + 25 °C zugetropft. Ansätze unter + 25 °C ließ man im Dewar über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Sauer-basische Aufarbeitung (s. S. 68) ergab in 30 - 85%iger Ausbeute Produkte unterschiedlicher Reinheit, deren NMR-spektroskopisch ermittelter Gehalt von cis- zu trans-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid zwischen 0 : 100 und 35 : 65 Teilen schwankte.

5.8.1.2 Sauer-neutral aufgearbeitete Ansätze

cis-N-(1-Propenyl)morpholin, Et_3N und Mesylchlorid wurden miteinander wie unter 5.8.1.1 angegeben umgesetzt. Anschließend wurde sauer-neutral (s. S. 68) aufgearbeitet. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14: T-Abhängigkeit von Konfigurationserhalt und Vierring-Ausbeute der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid/Et_3N

T °C	Eintropfen (min)	Nachrühren (min)	Konfigurations-erhalt (%)	Ausbeute (% d. Th.)
+ 25	35	üb. Nacht	37	59
- 30	50	120 üb. Nacht	49	65
- 70	50	60 aufgetaut	49	65

5.8.2 In anderen Lösungsmitteln

5.8.2.1 Umsetzungen bei - 10 °C

Die Ansätze wurden analog zu den unter 5.8.1.2 geschilderten Umsetzungen durchgeführt.

Tabelle 15: Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid/Et_3N

T °C	Lösungsmittel	Eintropfen (min)	Nachrühren (min)	Konfigurationserhalt (%)	Ausbeute (% d. Th.)
- 10	PÄ +)	25	85	55	64
	Toluol	50	15	75	63
	Äther	60	30 ++)	53	59
	THF	55	85	22	74,5
	CH_2Cl_2	55	15	41	42,5
	Aceton	50	30 ++)	40	55

+) Mesylchlorid unverdünnt zugetropft

++) Nach dem Nachrühren auftauen lassen

5.8.2.2 Umsetzungen bei + 10 °

1,7 g (13,4 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin und 3,95 g (67,0 mMol) TMA wurden in 75 ccm Lösungsmittel vorgelegt und 1,7 g (14,9 mMol) Mesylchlorid in 75 ccm Lösungsmittel zugetropft (50 - 65 min). Nach dem Nachrühren (2 - 4 h) wurde im Falle von Benzol und Äther als Lösungsmittel vom Hydrochlorid abgetrennt und bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer eingedampft. Ansonsten wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Benzol digeriert, vom unlöslichen Hydrochlorid abfiltriert und erneut eingeengt. Man erhielt gelbe bis braune Öle, die in den meisten Fällen allmählich kristallisierten. NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte lieferte die in Tab. 4, S. 23 zusammengefaßten Ergebnisse.

5.8.3 Umsetzungen mit überschüssigem cis-N-(1-Propenyl)morpholin

5.8.3.1 In Äther

9,6 g (75,6 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin wurden zusammen mit 10,9 g (108 mMol) Et_3N in 20 ccm Äther vorgelegt. Die Lösung von

1,6 g (14,0 mMol) Mesylchlorid in 20 ccm Äther tropfte man bei - 30 °C innerhalb von 30 min zu. In Zeitabständen von ca. 30 min wurde die Reaktionsmischung auf - 60 °C bis - 70 °C abgekühlt. Mittels einer feinen Glaskapillare entnahm man nahezu Hydrochlorid-freie Proben zur NMR-spektroskopischen Bestimmung der cis/trans-Isomerisierung. Sie betrug nach 4-stündiger Reaktionszeit weniger als 10 %. Danach wurde bei - 60 °C das zusammen mit $Et_3N \cdot HCl$ ausgefallene Cycloadditionsprodukt abgetrennt und mehrmals mit Wasser gewaschen. Man erhielt farbloses, kristallines 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid (1,9 g = 66 %) mit einem Konfigurationserhalt von 69 %.

5.8.3.2 In Toluol und THF

Diese Versuche wurden in denselben Mengen-Verhältnissen wie unter 5.8.3.1 beschrieben durchgeführt, jedoch mit dem Unterschied, daß die Entnahme der NMR-Proben bei der Reaktionstemperatur erfolgte.

5.8.4 Umsetzungen unter Variation der Eintropfart

In jeweils zwei parallelen Ansätzen wurden 1,8 g (14,2 mMol) cis-PM und 1,6 g (15,8 mMol) Et_3N mit 1,6 g (14,0 mMol) Mesylchlorid in insgesamt 120 ccm Lösungsmittel umgesetzt, wobei man einmal die Mesylchlorid-, das andere Mal die Enamin/Et_3N-Lösung vorlegte. Zutropf- und Nachrührdauer bei den einzelnen Lösungsmitteln siehe Tabelle 5 und Tabelle 6 (S. 31/32). Nach dem Nachrühren wurde im Falle von Toluol und THF das $Et_3N \cdot HCl$ abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Die Ansätze in Äther wurden durch Zugabe von 15 ccm 4 n HCl beendet und sauer-neutral aufgearbeitet.

5.8.5 Umsetzungen in Gegenwart von tert. Amin-Überschuß

5.8.5.1 Bei konstanter Menge an Et_3N

In einer Parallel-Versuchsreihe wurden jeweils 2,8 g (22,0 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin zusammen mit 22,0 g (218 mMol) Et_3N

in 90 ccm Toluol vorgelegt und mit einer Lösung von 2,5 g (22,0 mMol) Mesylchlorid in 70 ccm Toluol bei Temperaturen zwischen 0 °C und + 30 °C zur Reaktion gebracht. Zutropfdauer 65 - 70 min, Nachrühren 2 h. Nach Abtrennen des Hydrochlorids wurde eingedampft und am Rohprodukt der Konfigurationserhalt bestimmt.

Tabelle 16: T-Abhängigkeit des Konfigurationserhalt bei konst. Et_3N-Überschuß

Temp. °C	Konfigurationserhalt (%)
+ 30	11
+ 20	16
+ 10	23
0	31

5.8.5.2 Mit Et_3N bei konstanter Temperatur

Ebenfalls in einer Parallel-Versuchsreihe wurden 2,8 g (22,0 mMol) cis-PM in Gegenwart steigender Mengen an Et_3N (in 90 ccm Toluol) mit 2,5 g (22,0 mMol) Mesylchlorid (in 70 ccm Toluol) bei + 10 °C umgesetzt. Zutropfen 60 min, Nachrühren 30 min. Durch Abtrennen des Hydrochlorids und Abdampfen des Toluols isolierte man das Rohprodukt, dessen NMR-spektroskopische Untersuchung den Konfigurationserhalt und die Menge an ß-C-Acylierung lieferte.

Tabelle 17: Abhängigkeit von Konfigurationserhalt und Acylierung vom Et_3N-Überschuß

Verhältnis PM : Et_3N	Konfigurationserhalt (%)	Acylierung (%) +)
1 : 1,2	63	11
1 : 3	33	14
1 : 6	27	16
1 : 12	21	17

+) bezogen auf jeweils erhaltenen Vierring ≡ 100 %

5.8.5.3 Mit ÄDA bei konstanter Temperatur

Die Umsetzungen erfolgten in derselben Weise wie unter 5.8.5.2 angegeben.

Tabelle 18: Abhängigkeit der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid vom ÄDA-Überschuß

Verhältnis PM : ÄDA	Konfigurations-erhalt (%)	Acylierung (%) +)	Ausbeute (% d. Th.) ++)
1 : 1,1	54	4	63
1 : 3 +++)		11	
1 : 6 +++)		15	
1 : 12	10	22	36

+) bezogen auf jeweils erhaltenen Vierring = 100 %

++) nach sauer-neutraler Aufarbeitung

+++) Versuche wurden 2 Tage später ausgewertet. Nicht umgesetztes Enamin bildete Kondensationsprodukte, die nur noch teilweise Auswertung erlaubten.

5.8.5.4 Mit TMA bei konstanter Temperatur

In gleichzeitig durchgeführten Versuchen wurden 1,9 g (14,95 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit steigenden Mengen TMA in 70 ccm Toluol vorgelegt und bei + 10 °C mit der Lösung von 1,6 g (14,0 mMol) Mesylchlorid in 55 ccm Toluol umgesetzt. Zugetropft wurde 50 min, nachgerührt 240 min. Man trennte das TMA • HCl ab und isolierte das Cycloadditionsprodukt durch Abdampfen des Toluols bei + 30 °C.

Tabelle 19: Abhängigkeit der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid vom TMA-Überschuß

Verhältnis PM : TMA	Konfigurations-erhalt (%)	Acylierung (% d. Th.)	Ausbeute (%) (roh)
1 : 1,2	74	5	86
1 : 3	86	3	96
1 : 6	87	3	80
1 : 12 +)			(61)

+) durch Enamin-Kondensate verunreinigt

5.8.5.5 Weitere Umsetzungen in Gegenwart von TMA

In 150 ccm Toluol wurden jeweils 1,9 g (14,95 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit 1,6 g (14,0 mMol) Mesylchlorid umgesetzt in Anwesenheit von 4,6 g (75 mMol) (Tab. 20) bzw. der 1- bis 5-fachen Menge an TMA (Tab. 21). Der Konfigurationserhalt der Versuche in Tabelle 21 wurde am Rohprodukt ermittelt, die Ansätze in Tabelle 20 wurden sauer-neutral aufgearbeitet.

Tabelle 20: T-Abhängigkeit der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid bei konst. TMA-Überschuß

T °C	Eintropfen (min)	Nachrühren (min)	Konfigurations-erhalt (%)	Ausbeute (% d. Th.)
- 10	75	60	83	85
0			83,5	85
+ 20			85	90
+ 30			77	80

Tabelle 21: Abhängigkeit der Reaktion cis-PM + Mesylchlorid von T und TMA-Überschuß

T °C	Eintropfen (min)	Nachrühren (min)	Verhältnis PM : TMA	Konfigurations-erhalt (%)
+ 10	70	üb. Nacht auf 18 °C	1 : 3 1 : 3,8 1 : 4,25	88 88 88,5
+ 10	40	60	1 : 1 1 : 4,25 1 : 4,25	74 88 88 +)
+ 9 + 11 + 13 + 15	65	üb. Nacht auf 18 °C	1 : 4,25	87,7 88,8 87,6 89,0

+) Mesylchlorid vorgelegt

5.8.6 Umsetzungen mit hohem Konfigurationserhalt

5.8.6.1 Mit Et_3N

3,8 g (19,95 mMol) cis-N-(1-Propenyl)morpholin und 3,3 g (32,7 mMol) Et_3N in 75 ccm Toluol wurden auf - 8 °C vorgekühlt. Dann ließ man in einem Schuß in die 0 °C-kalte Lösung von 3,1 g (27,2 mMol) Mesylchlorid in 75 ccm Toluol einfließen. Die Temperatur blieb dabei zwischen 0 und - 2 °C. Nach 165 sec stoppte man mit 30 ccm 4 n HCl ab und arbeitete sauer-neutral auf. In 45%iger Ausbeute (2,2 g) erhielt man nahezu farbloses, kristallines 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid mit einem Konfigurationserhalt von 85 %.

5.8.6.2 Mit TMA

A. Zu der Lösung von 1,85 g (14,6 mMol) cis-PM und 3,95 g (67,0 mMol) TMA in 75 ccm Toluol wurden bei + 9 °C mittels einer Injektionsspritze 1,7 g (14,9 mMol) Mesylchlorid in 50 ccm Toluol innerhalb von 2 min gegeben. Über Nacht ließ man auf Raumtemperatur kommen. Nach Abtrennen des Hydrochlorids und Abziehen des Toluols erhielt man 2,7 g (90 %) hellgelb gefärbtes Thietan-1,1-dioxid-Derivat mit 91,5 % Konfigurationserhalt.

B. Nach FISCHER [12] wurde bei - 30 °C durch Zutropfen (17 min) einer Lösung von 1,65 g (14,5 mMol) Mesylchlorid (in 75 ccm Toluol) zu 3,95 g (67,0 mMol) TMA in ebenfalls 75 ccm Toluol das schwer lösliche Mesylchlorid-TMA-Addukt hergestellt. 5 min wurde bei - 30 °C nachgerührt, dann 1,85 g (14,5 mMol) cis-PM zugegeben. Anschließend stellte man in ein Wasserbad von + 10 °C und rührte über Nacht weiter. Sauer-neutrale Aufarbeitung lieferte 2,47 g (82,5 %) farbloses, zwischen 68 und 78 °C schmelzendes 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid mit einem Konfigurationserhalt von 91,5 %.

Spektroskopische Daten von cis-2-Methyl-3-morpholino-thietan-1,1-dioxid:

IR (in KBr): 1315 und 1140 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 5,45 - 6,1 m, 3 H (CH_2-SO_2, H_3C-CH-SO_2); 6,15 - 6,4 m, 4 H (CH_2-O-CH_2); 6,5 - 7,0 m, 1 H (CH-N); 7,45 - 7,75 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,4 - 8,6 d, 3 H (CH_3).

5.8.7 Umsetzungen in Gegenwart von Tri-n-butylamin-hydrochlorid

5.8.7.1 Mit Tri-n-butylamin als HCl-Fänger

1,85 g (14,6 mMol) cis-PM und 2,8 g (15,1 mMol) Tri-n-butylamin wurden bei + 10 °C in 150 ccm Toluol mit 1,7 g (14,9 mMol) Mesylchlorid zur Reaktion gebracht. Nach 55-minütigem Zutropfen wurde

1, 5 h nachgerührt, dann das Hydrochlorid abgetrennt und die Lösung eingedampft. Man isolierte ein braunes Öl, das nach NMR-Spektrum neben wenig 2-Methyl-3-morpholino-thietan-1, 1-dioxid (ca. 20 %) in der Hauptsache aus Enamin-Folgeprodukten bestand. Der Konfigurationserhalt wurde auf ungefähr 20 % geschätzt.

5.8.7.2 Mit Et_3N in Gegenwart von n-Bu_3N • HCl

1, 7 g (14, 9 mMol) Mesylchlorid und 4, 9 g (22 mMol) n-Bu_3N • HCl wurden in 75 ccm Toluol vorgelegt und unter denselben Bedingungen wie unter 5.8.7.1 angegeben umgesetzt mit der Lösung (75 ccm Toluol) von 1, 85 g (14, 6 mMol) cis-PM und 1, 55 g (15, 4 mMol) Et_3N. Man erhielt ein braunes Öl, in dem NMR-spektroskopisch nur noch wenig (< 10 %) ausschließlich trans-Vierring nachgewiesen werden konnte.

5.9 Umsetzungen von cis-N-(1-Propenyl)morpholin mit substituierten Methansulfonsäurechloriden

5.9.1 Umsetzungen mit Phenylmethansulfochlorid

Die Reaktionen von cis-PM mit Phenylmethansulfochlorid wurden wie unter 5.6.3 für trans-PM angegeben durchgeführt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden NMR-spektroskopisch direkt auf ihren Gehalt an 1-Morpholino-2-phenylmethansulfonyl-propen-(1) untersucht (τ -Wert des Olefin-H bei 3, 47 m und der allylischen Methylprotonen bei 8, 06 d).

Tabelle 22: T-Abhängigkeit der Reaktion cis-PM + Phenylmethansulfochlorid/TMA

T °C	Reaktionszeit (min)	Acylierung (%) +)	Konfigurationserhalt (%)	Ausbeute (% d. Th.) (roh)
+ 15	85	7	75 ± 15	90
+ 9	üb. Nacht	6		
- 40	üb. Nacht aufgetaut	5		80

+) bezogen auf erhaltenen Vierring = 100 %

5.9.2 Umsetzungen mit p-Nitrophenyl-methansulfochlorid

Bei zwei den Versuchen mit Phenyl-methansulfochlorid analog durchgeführten Umsetzungen (vgl. 5.9.1) bei + 15 und - 40 °C konnte in den mit über 90 % Ausbeute entstandenen Rohprodukten NMR-spektroskopisch kein Acylierungsprodukt nachgewiesen werden.

5.10 Umsetzung mit cis-N-(1-Propenyl)piperidin

1,7 g (13,6 mMol) cis-Piperidino-propen und 3,95 g (67,0 mMol) TMA wurden innerhalb von 65 min in 150 ccm Toluol bei + 10 °C umgesetzt mit 1,6 g (14,6 mMol) Mesylchlorid. 3 h ließ man nachrühren, dann wurde sauer-neutral aufgearbeitet. Man erhielt 2,05 g (74 %) 2-Methyl-3-piperidino-thietan-1,1-dioxid als gelbes Öl. Der Konfigurationserhalt betrug ungefähr 67 %. Durch Chromatographieren an neutralem Aluminiumoxid mit Benzol als Eluierungsmittel konnten 0,85 g (31 %) reines cis-2-Methyl-3-piperidino-thietan-1,1-dioxid isoliert werden, das innerhalb von 2 Tagen kristallisierte. Schmp. 58 - 59 °C.

IR (in KBr): 1310 und 1130 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 5,5 - 6,2 m, 3 H (CH_2-SO_2, H_3C-CH-SO_2); 8,55 - 7,1 dt (CH-N); 7,55 - 7,95 m, 4 H (CH_2-N-CH_2); 8,2 - 8,7 m,d, 9 H ($(CH_2)_3$, CH_3).

5.11 Umsetzungen mit cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin

Umgesetzt wurden jeweils 1,85 g (12,6 mMol) cis-N-Methyl-anilino-propen und 1,3 g (11,4 mMol) Mesylchlorid in Gegenwart von 1,35 g (13,4 mMol) Et_3N bzw. 3,95 g (67,0 mMol) TMA in 150 ccm Toluol bei + 15 °C, wobei einmal die Lösung von Enamin und tert. Amin in 75 ccm Toluol vorgelegt, das andere Mal zugetropft wurde.

Im Versuch c) (Tab. 23) wurden geringe Mengen dimeres Sulfen isoliert und anhand des IR-Spektrums identifiziert [1340 cm^{-1} (SO_2) und 680 cm^{-1} (CS)]. Bei den Ansätzen a) und b) erhielt man nach sauer-neutraler Aufarbeitung gelbe, allmählich kristallisierende Öle.

Zur weiteren Reinigung löste man in Benzol und versetzte mit neutralem Al_2O_3. Nach Filtration und Abdampfen des Benzols hinterblieb kristallisiertes 2-Methyl-3-N-methylanilino-thietan-1, 1-dioxid. Zweimaliges Umkristallisieren lieferte analysenreines Produkt (Schmp. 92 - 93 °) mit einem cis-Gehalt von 88, 5 %.

Tabelle 23: Umsetzung von N-Methyl-N-propenylanilin mit Mesylchlorid/Et_3N bzw. TMA

Zugetropft	Zutropfzeit	Nachrührzeit (min)	Konfigurationserhalt (%) +)	Ausbeute (% d. Th.)
mit Et_3N				
a) Mesylchlorid	40	üb. Nacht	36	61
b) Enamin / tert. Amin			60	64
mit TMA				
c) Mesylchlorid	40	üb. Nacht	0	20 ++)

+) am Rohprodukt ermittelt

++) aus dem NMR-Spektrum geschätzt

Analyse: $C_{11}H_{15}NO_2S$ MG 225, 24

Ber.: C 58, 65 H 6, 71 N 6, 22 O 14, 40 S 14, 41

Gef.: C 58, 84 H 6, 63 N 6, 11 O 14, 28 S 14, 30

IR (in KBr): 1590 und 1490 cm^{-1} (Phenyl), 1130 und 1295 cm^{-1} (SO_2)

NMR (in $CDCl_3$): 2, 55 - 3, 55 m, 5 H (C_6H_5); 5, 1 - 6, 1 m, 4 H (H_3C-CH-SO_2, CH-N, CH_2-SO_2); 7, 02 s, 2. 66 H (N-CH_3 cis), 7, 14 s, 0. 44 H (N-CH_3 trans) 8, 4 - 8, 6 d [trans] und 8, 6 - 8, 8 d [cis], zus. 3 H (CH_3).

5.12 Umsetzung mit cis-N-(1-Propenyl)aziridin

Zu 4,0 g (48,1 mMol) cis-Aziridino-propen in 200 ccm Toluol ließ man in Gegenwart von 4,9 g (48,5 mMol) Et_3N bei Raumtemperatur die Lösung von 5,3 g (46,5 mMol) Mesylchlorid in 75 ccm Toluol eintropfen. Bereits nachdem 1/8 des Mesylchlorids zugetropft war, bildete sich ein braungefärbter Niederschlag, der sich gegen Ende der Reaktion (60 min) zusammenballte. Nach dem Stehen über Nacht wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man isolierte 4,3 g eines braunen Öls, das langsam kristallisierte. Chromatographische Reinigung an neutralem Al_2O_3 mit Benzol ergab 1,2 g eines farblosen, bei 73 - 74 °C schmelzenden Produkts unbekannter Konstitution.

5.13 Bestimmung des cis/trans-Verhältnisses bei Thietandioxid-Derivaten

Bei allen Umsetzungen mit cis-Enaminen wurde unmittelbar vor Reaktionsbeginn NMR-spektroskopisch der Anteil an trans-Enamin ermittelt. Die Bestimmung des Konfigurationserhalts geschah ebenfalls durch NMR-Spektroskopie direkt am aus dem Ansatz isolierten Rohprodukt oder am sauer-neutral aufgearbeiteten Cycloaddukt. Dies jedoch nur, wenn dabei keine Änderung des cis/trans-Verhältnisses eintrat. Von dem für den trans-Vierring ermittelten Wert wurde der dem trans-Enamin im eingesetzten Enamin-Gemisch entsprechende Anteil abgezogen. Die Differenz zu 100 gab dann den Konfigurationserhalt in %.

5.13.1 Thietandioxid-Derivate aus Sulfen und Enamin

Im Falle der Sulfen-Cycloaddukte mit cis-N-(1-Propenyl)morpholin ließ sich das cis/trans-Verhältnis durch Intensitätsvergleich der Methyl-Dubletts ermitteln. Als Maß der Intensität mußte die Signalhöhe bzw. das Gewicht der ausgeschnittenen Signalfläche (bei sweepwidth 250) gewählt werden. Da in $CDCl_3$ das Dublett des cis- gegenüber dem trans-Vierring nur um 1 Hz nach höherem und in Benzol nur

um 3 Hz nach tieferem Feld verschoben sind, war direkte Integration nicht möglich. Bei einem Signal/Rausch-Verhältnis besser als 15 : 1 betrugen die Fehlergrenzen bei einem cis/trans-Verhältnis von ca. 50 : 50 ungefähr $\pm$ 1, bei 90 : 10 maximal $\pm$ 2,5 Teile.

Das cis/trans-Verhältnis des Sulfen-Cycloaddukts mit cis-N-(1-Propenyl)piperidin konnte durch Integration des N-benachbarten Methinprotons bestimmt werden. Allerdings nur näherungsweise, da das Signal fürs trans-Produkt teilweise in das der N-benachbarten Methylenprotonen fällt.

Bei den Umsetzungen mit cis-N-Methyl-N-(1-propenyl)anilin lieferte Integration des N-Methyl-Signals direkt den cis/trans-Gehalt.

5.13.2 Thietandioxid-Derivate aus Phenylsulfen und N-(1-Propenyl)morpholin

Phenylsulfen ergab mit trans-PM ein Gemisch zweier isomerer Thietan-dioxide. Das Phenyl-benachbarte Methinproton erschien bei beiden als Dublett mit zusätzlicher Feinaufspaltung. Die Dubletts waren um 5 Hz gegeneinander verschoben, so daß ihr Verhältnis durch Integrieren bestimmt werden konnte.

Mit cis-PM erhielt man alle vier möglichen Thietandioxid-Isomere. Da ihre Signale eng beieinanderliegen, war der Konfigurationserhalt nur grob durch Ausmessen der Methyl-Signalhöhen (Lösungsmittel: Benzol/$CDCl_3$) zu ermitteln. Hier zeigten die Isomeren mit zueinander cis-ständigem Methyl- und Morpholin-Rest ein einfaches Dublett, die mit trans-ständigen Resten jedoch noch ein doppeltes, um 1 Hz gegeneinander verschobenes Dublett.

6. LITERATUR-VERZEICHNIS

1) F. ASINGER, B. FELL u. P. KRINGS, Chem.Ber. 99, 1737 (1966)

2) H. BESTIAN, H. BIENER, K. CLAUSS u. H. HEYN, Liebigs Ann. Chem. 718, 94 (1968)

3) S.F. BIRCH, R.A. DEAN u. E.V. WHITEHEAD, Chem. and Ind. 1956, 409

4) I.J. BOROWITZ, J.Amer.chem.Soc. 86, 1146 (1964)

5) W.T. BRADY u. H.R. O'NEAL, J.org.Chem. 32, 612 (1967)

5 a) D. BÜCHER, Dissertation, Univ. Tübingen

6) K. CLAUSS, Liebigs Ann. Chem. 722, 110 (1969)

7) A.C. COPE u. P.H. TOWLE, J.Amer.chem.Soc. 71, 3423 (1949)

8) DOW CHEMICAL CO (Erf. H.J. DISHBURGER), Amer.Pat. 3 231 563; C.A. 65, 2222h (1966)

9) R. DULOU, E. ELKIK u. A. VEILLARD, Bull.Soc.chim.France 27, 967 (1960)

10) D.R. ECKROTH u. G.M. LOVE, J.org.Chem. 34, 1136 (1969)

11) L.A. FEILER u. R. HUISGEN, Chem.Ber. 102, 3428 (1969)

12) N. FISCHER, Dissertation, Univ. Tübingen (1965)

12 a) L. FRIEDMAN, R.J. OSIEWICZ u. P.W. RABIDEAU, Tetrahedron Letters 1968, 5735

13) R. GOMPPER, Angew. Chem. 81, 348 (1969)

14) R.H. HASEK, P.G. GOTT, R.H. MEEN u. J.C. MARTIN, J.org.Chem. 28, 2429 (1963)

15) R.H. HASEK, R.H. MEEN u. J.C. MARTIN, J.org.Chem. 30, 1495 (1965)

16) A.M. HAMID u. S. TRIPETT, J.chem.Soc. (C) (London) 1968, 1612

17) H. HEYER, Angew.Chem. 78, 130 (1966)

18) L. HORNER u. H. NICKEL, Liebigs Ann.Chem. 597, 20 (1955)

19) A.J. HUBERT, J.chem.Soc. (C) (London) 1968, 2048

20) R. HUISGEN in HOUBEN-WEYL, Methoden d. org. Chem. 4. Aufl. Bd. 3/1, S. 144, G. Thieme Verlag Stuttgart 1955

21) R. HUISGEN u. L.A. FEILER, Chem.Ber. 102, 3391 (1969)

22) R. HUISGEN, L.A. FEILER u. G. BINSCH, Chem.Ber. 102, 3460 (1969)

23) R. HUISGEN, L.A. FEILER u. P. OTTO, Chem.Ber. 102, 3405 (19

24) R. HUISGEN, L.A. FEILER u. P. OTTO, Chem.Ber. 102, 3444 (19

25) R. HUISGEN u. P. OTTO, J.Amer.chem.Soc. 91, 5922 (1969)

26) T.B. JOHNSON u. J.A. AMBLER, J.Amer.chem.Soc. 36, 381 (191

27) F. KLAGES, Lehrb. d.org. Chem., 3. Aufl. Bd. II, S. 570, Berlin

28) F. KING u. T.W.S. LEE, J.Amer.chem.Soc. 91, 6524 (1969)

29) M.E. KUEHNE u. P.J. SHEERAN, J.org.Chem. 33, 4406 (1968)

30) G. LABAN u. R. MAYER, Z.Chem. 7, 12 (1967)

31) S. MAECHTLE, Dissertation, Univ. Tübingen (1969)

32) C. MANNICH u. H. DAVIDSEN, Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 2106 (193

33) C. MANNICH u. E. KNISS, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1629 (1941)

34) C. MANNICH u. E. KNISS, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1637 (1941)

35) J.C. MARTIN, V.W. GOODLETT u. R.D. BURPITT, J.org.Chem. 30, 4309 (1965)

35 a) H.R. MOHL, Dissertation, Univ. Tübingen (1970)

36) R. MONTAIGNE u. L. GHOSEZ, Angew.Chem. 80, 194 (1968)

37) E.J. MORICONI u. J.F. KELLY, Tetrahedron Letters 1968, 1435

38) L.L. MULLER u. J. HAMER, 1.2-Cycloaddition Reactions. The Formation of Three- and Four-Membered Heterocycles. New York, London, Sydney, Intersc. Publ. 1967

39) M.E. MUNK u. Y. KI KIM, J.org.Chem. 30, 3705 (1965)

40) G. OPITZ, Angew.Chem. 79, 161 (1967)

41) G. OPITZ u. D. BÜCHER, Tetrahedron Letters 1966, 5263

42) G. OPITZ u. K. FISCHER, Z.Naturforsch. 18b, 775 (1963)

43) G. OPITZ, H. HELLMANN u. H.W. SCHUBERT, Liebigs Ann. Chem. 623, 112 (1959)

44) G. OPITZ u. H.R. MOHL, Angew.Chem. 81, 36 (1969)

45) G. OPITZ u. K. RIETH, unveröffentlicht

46) G. OPITZ, K. RIETH u. G. WALZ, Tetrahedron Letters 1966, 5269

47) G. OPITZ u. H. SCHEMPP, Z.Naturforsch. 19b, 78 (1964)

48) G. OPITZ u. H. SCHEMPP, Liebigs Ann.Chem. 684, 103 (1965)

49) G. OPITZ, H. SCHEMPP u. H. ADOLPH, Liebigs Ann.Chem. 684, 92 (1965)

50) P. OTTO, L.A. FEILER u. R. HUISGEN, Angew.Chem. 80, 759 (1969)

51) L.A. PAQUETTE, J.org.Chem. 29, 2851 (1964)

52) L.A. PAQUETTE, J.org.Chem. 29, 2854 (1964)

53) L.A. PAQUETTE u. M. ROSEN, J.Amer.chem.Soc. 89, 4102 (1967)

54) L.A. PAQUETTE, J.P. FREEMAN u. R.W. HOUSER, J.org.Chem. 34, 2901 (1969)

56) A. RATAJCZAK, F.A.L. ANET u. D.J. CRAM, J.Amer.chem. Soc. 89, 2072 (1967)

57) C. REICHARDT, Angew.Chem. 77, 30 (1965)

58) A. RISALITI, E. VALENTIN u. M. FORCHIASSIN, Chem.Commun. 1969, 253

59) M. RIVIERE u. A. LATTES, Bull.Soc.chim.France 1968, 4430

60) M. RIVIERE u. A. LATTES, Bull.Soc.chim.France 1967, 2539

61) M.H. ROSEN, Tetrahedron Letters 1969, 647

62) J. SAUER u. H. PRAHL, Tetrahedron Letters 1966, 2863

63) J. SAUER u. H. PRAHL, Chem.Ber. 102, 1917 (1969)

64) H. SCHEMPP, Dissertation, Univ. Tübingen (1965)

65) J.M. SPRAGUE u. T.B. JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 59, 1838 (1937)

66) J.F. STEPHEN u. E. MARCUS, J.org.Chem. 34, 2535 (1969)

67) J. STRATING, Rec.Trav.chim.Pays-Bas 83, 94 (1964)

68) M. SYZ u. H. ZOLLINGER, Helv.chim.acta 48, 517 (1965)

68 a) I. TABUSHI, R. ODA und K. OKAZA I, Tetrahedron Letters 1968, 3743

69) W.E. TRUCE, D.J. ABRAHAM u. P. SON, J.org.Chem. 32, 990 (1967)

70) W.E. TRUCE, R.H. BAVRY u. P.S. BALLEY, Tetrahedron Letters 1968, 5651

73) H. ULRICH, Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes, New York and London, Interscience Publisher 1967

74) T.J. WALLACE, Quart.Rev. (chem.Soc.London) 20, 67 (1966)

75) H.W. WASSERMANN, A.J. SOLODAR u. L.S. KELLER, Tetrahedron Letters 1968, 5597

76) E. WEDEKIND u. D. SCHENK, Ber.dtsch.chem.Ges. 44, 198 (1911)

77) J.N. WELLS u. F.S. ABBOTT, J.med.Chem. 9, 489 (1966)

78) P. WITTIG u. R. MAYER, Z.Chem. 7, 57 (1967)

79) R.B. WOODWARD u. R. HOFFMANN, J.Amer.chem.Soc. 87, 2046 (1965)

80) R.B. WOODWARD u. R. HOFFMANN, Angew.Chem. 81, 797 (1969)

LEBENSLAUF

Am 4. Mai 1940 wurde ich, Günter Stephan, als Sohn des Justizoberinspektors Eugen Stephan und seiner Ehefrau Rosa geb. Hartmann in Ulm/Donau geboren.

Vom September 1946 an besuchte ich die Volkschule in Berwangen, Kr. Sinsheim. Im September 1950 trat ich in das humanistische Theodor-Heuss-Gymnasium in Heilbronn/N ein, wo ich im März 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1959 begann ich mit dem Chemiestudium an der Universität Tübingen und bestand dort im November 1962 die Diplomvorprüfung. Danach war ich für 2 Semester an der Technischen Universität in Hannover immatrikuliert. Im Dezember 1965 legte ich die theoretische Diplom-Hauptprüfung an der Universität Tübingen ab.

Von Januar 1966 bis März 1970 führte ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. G. Opitz die Diplom- und Doktorarbeit "Über den Mechanismus der Cycloaddition von Sulfen an Enamine" durch.

Im Juni 1969 wurde ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Meine akademische Ausbildung verdanke ich folgenden Herren Professoren und Dozenten

in Chemie: E. Bayer, K. Brodersen, W. Bues, A. Dornow, W. Fischer, G. Kortüm, H. Mauser, Eu. Müller, G. Opitz, H.H. Perkampus, W. Rüdorff, G. Schiemann, H. Suhr, R. Suhrmann, W. Theilacker, G. Wedler, G. Weitzel,

in Physik und Mathematik: G. Mack, H. Krüger, W. Schweizer,

in Mineralogie: W. Bayh, W. v. Engelhardt, G. Müller.

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 29 56 81

Druck: Polyfoto Dr. Vogt KG
Stuttgart 1, Königstraße 51
Telefon 295681